

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004年6月24日 (24.06.2004)

PCT

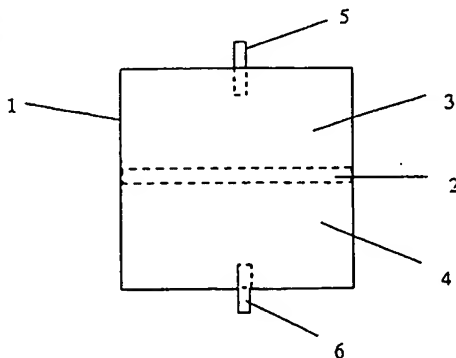
(10) 国際公開番号  
WO 2004/052270 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: A61J 1/05 [JP/JP]: 〒530-8205 大阪府 大阪市 北区堂島浜 1丁目 2番6号 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/015974 (72) 発明者; および
- (22) 国際出願日: 2003年12月12日 (12.12.2003) (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 堀 隆博 (HORI, Takahiro) [JP/JP]: 〒870-0836 大分県 大分市 上野南陽台西 22 Oita (JP). 佐藤 一石 (SATO, Kazuishi) [JP/JP]: 〒233-0007 神奈川県 横浜市 港南区 大久保 3-1-4 旭化成上大岡社宅4-302号 Kanagawa (JP). 高佐 健治 (TAKASA, Kenji) [JP/JP]: 〒237-0066 神奈川県 横須賀市 湘南鹿取 6-3-5 Kanagawa (JP). 柳瀬 聡 (YANASE, Satoshi) [JP/JP]: 〒232-0066 神奈川県 横浜市 南区 六ツ川 1-219-1 Kanagawa (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2002-360241 2002年12月12日 (12.12.2002) JP  
特願 2003-312541 2003年9月4日 (04.09.2003) JP  
特願 2003-322597 2003年9月16日 (16.09.2003) JP
- (74) 代理人: 渡邊 潤三 (WATANABE, Junzo); 〒107-0052 東京都 港区 赤坂 1丁目 3番5号 赤坂アビタシオンビル 3階 Tokyo (JP).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化成株式会社 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,

(続葉有)

(54) Title: VIRUS-REMOVING BAG AND VIRUS-REMOVING METHOD USING THE SAME

(54) 発明の名称: ウイルス除去バッグ及びそれを用いたウイルス除去方法



(57) Abstract: A virus-removing bag for removing virus from a virus-containing suspension, including a bag-like casing (1) having at least one inlet and at least one outlet, and including a partition wall (2) at least portion of which is constructed from a virus-removing film, the partition wall (2) being reliably held inside the bag-like casing (1) and dividing the inside space of the bag-like casing (1) into a first compartment (3) communicating with the inlet and a second compartment (4) communicating with the outlet.

(57) 要約:

少なくとも1つの入口及び少なくとも1つの出口を有する袋状ケーシング(1)、並びに該袋状ケーシング(1)の内部に確実に保持され、該袋状ケーシング(1)の内部空間を、該入口に連通する第1コンパートメント(3)と該出口に連通する第2コンパートメント(4)に分ける、少なくとも一部がウイルス除去膜により構成されている隔壁(2)を包含する、ウイルス含有懸濁液からウイルスを除去するためのウイルス除去バッグを開示する。

WO 2004/052270 A1



DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR). OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

538, 761

Rec'd PCT/PTO 10 JUN 2005

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 6 月 24 日 (24.06.2004)

PCT

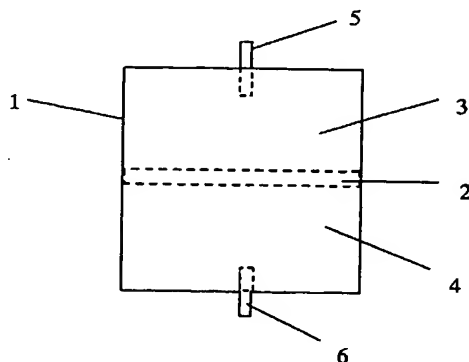
(10) 国際公開番号  
WO 2004/052270 A1

- (51) 国際特許分類: A61J 1/05 [JP/JP]; 〒530-8205 大阪府 大阪市 北区堂島浜 1 丁目 2 番 6 号 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/015974
- (22) 国際出願日: 2003 年 12 月 12 日 (12.12.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2002-360241 2002 年 12 月 12 日 (12.12.2002) JP  
特願 2003-312541 2003 年 9 月 4 日 (04.09.2003) JP  
特願 2003-322597 2003 年 9 月 16 日 (16.09.2003) JP
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 堀 隆博 (HORI, Takahiro) [JP/JP]; 〒870-0836 大分県 大分市 上野南陽台西 22 Oita (JP). 佐藤 一石 (SATOU, Kazuishi) [JP/JP]; 〒233-0007 神奈川県 横浜市 港南区 大久保 3-1-4 旭化成上大岡社宅 4-302 号 Kanagawa (JP). 高佐 健治 (TAKASA, Kenji) [JP/JP]; 〒237-0066 神奈川県 横須賀市 湘南鷹取 6-3-5 Kanagawa (JP). 柳瀬 聡 (YANASE, Satoshi) [JP/JP]; 〒232-0066 神奈川県 横浜市 南区 六ツ川 1-219-1 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 渡邊 潤三 (WATANABE, Junzo); 〒107-0052 東京都 港区 赤坂 1 丁目 3 番 5 号 赤坂アビタシオンビル 3 階 Tokyo (JP).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化成株式会社 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA)
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,

[続葉有]

(54) Title: VIRUS-REMOVING BAG AND VIRUS-REMOVING METHOD USING THE SAME

(54) 発明の名称: ウイルス除去バッグ及びそれを用いたウイルス除去方法



(57) Abstract: A virus-removing bag for removing virus from a virus-containing suspension, including a bag-like casing (1) having at least one inlet and at least one outlet, and including a partition wall (2) at least portion of which is constructed from a virus-removing film, the partition wall (2) being reliably held inside the bag-like casing (1) and dividing the inside space of the bag-like casing (1) into a first compartment (3) communicating with the inlet and a second compartment (4) communicating with the outlet.

(57) 要約:

少なくとも 1 つの入口及び少なくとも 1 つの出口を有する袋状ケーシング (1)、並びに該袋状ケーシング (1) の内部に確実に保持され、該袋状ケーシング (1) の内部空間を、該入口に連通する第 1 コンパートメント (3) と該出口に連通する第 2 コンパートメント (4) に分ける、少なくとも一部がウイルス除去膜により構成されている隔壁 (2) を包含する、ウイルス含有懸濁液からウイルスを除去するためのウイルス除去バッグを開示する。

WO 2004/052270 A1



DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。



## 明 細 書

## ウイルス除去バッグ及びそれを用いたウイルス除去方法

## 技術分野

本発明はウイルス除去バッグに関する。更に詳細には、ウイルス含有懸濁液のための少なくとも1つの入口及びウイルス除去懸濁液のための少なくとも1つの出口を有する袋状ケーシング（a）、並びに該袋状ケーシング（a）の内部に確実に保持され、該袋状ケーシング（a）の内部空間を、該入口に連通する第1コンパートメント（c）と該出口に連通する第2コンパートメント（d）に分ける隔膜（b）を包含するウイルス除去バッグであって、該隔膜（b）の少なくとも一部はウイルス除去膜により構成されており、濾過によってウイルス含有懸濁液からウイルスを除去し、ウイルス除去懸濁液である濾液が得られるようになっており、該第1コンパートメント（c）は、該入口より導入したウイルス含有懸濁液を収容し、該第2コンパートメント（d）は、該ウイルス含有懸濁液を該ウイルス除去膜で濾過して得られる濾液を捕集するようになっている、ウイルス除去バッグに関する。又、本発明は、上記のウイルス除去バッグを用いたウイルス除去方法に関する。本発明のウイルス除去バッグを用いてウイルス含有懸濁液からウイルスを除去すると、ウイルス除去懸濁

液である濾液はウイルス除去バッグの内部に捕集されるため、濾液を受けるための容器を別途設ける必要がない。そのためウイルス除去バッグの構造は簡便であり、単純な操作でウイルス除去を行うことができる。更に本発明は、上記のウイルス除去バッグを用いた、ウイルス除去血漿を得るための方法に関する。本発明の方法を用いることにより、複雑な無菌操作を行ったり、大掛かりな装置を用いることなく、血漿から容易にウィンドウ期のウイルスや検査対象外のウイルスを含む全てのウイルスを除去することが可能となる。従って、本発明の方法を用いると、ウイルス感染の危険性が極めて低い輸血用血漿を簡便且つ低コストで調製することが可能となる。

#### 従来技術

ヒトまたは動物の血漿は、輸血のみならず、血漿製剤や血漿分画製剤の原料、バイオテクノロジーに用いる種々の材料として有用である。しかし、血漿には潜在的にウイルスが混在する危険性があり、特に献血血液から得られる輸血用血漿にウイルスが混入している場合、そのようなウイルスの混入した血漿を輸血された患者がウイルスに感染する危険性が高い。

献血血液によるウイルス感染を防止する対策として、まず第1にスクリーニングが挙げられる。スクリーニングは献血者の問診と献血血液の検査からなる。特に重篤な感染症を引

き起こすウイルスについて、抗原・抗体反応による検査が行なわれる。B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、エイズウイルスなどの数種類のウイルスについては、自動輸血検査装置に加え、人間の手による用手検査が行われ、陽性反応が認められた血液は廃棄される。

現状では、献血血液を介したウイルス感染の可能性を上記の方法で十分に排除できているわけではない。血漿分画製剤においては、血漿成分は各種精製工程を経て、最終的にはウイルス除去機能を有する濾過膜によって処理されているために感染の危険性はほぼ排除されているが、輸血用血漿の場合は、感染症検査によってウイルスが検知できないケースがあり、輸血による感染の危険性を完全に排除することが非常に難しい。感染症検査によってウイルスが検知できないケースとは、スクリーニングの対象となっていないウイルスが混入している場合と、ウイルスが各ウイルス固有の抗原・抗体検査に反応しないウィンドウ期と呼ばれる期間に検査が行われた場合である。献血血液中のウイルスがウィンドウ期にある場合、このような血液はスクリーニング検査を通過することになる。

献血血液を介したウイルス感染の可能性を排除する別の方法として、ウイルスそのものを不活化する技術の開発も行われている。ウイルスそのものを不活化する技術としては、ソルベントディタージェント法と呼ばれる界面活性剤を含む溶

液を血液と接触させる方法、光不活化と呼ばれるソラレン誘導体のような反応性の物質をウイルスに取り込ませ、光を照射してウイルスの遺伝子を破壊する方法の二つが良く知られている。しかし、いずれの方法も全てのウイルスについて効果があるわけではなく、また添加する物質の安全性や処理コストの増大といった問題点を有している。

また、血液中のウイルスの種類（検査の対象となっているウイルスか否か）や、ウイルスがウィンドウ期にあるか否かということに関わりなく、ウイルスの通過しない孔径を有するフィルターを用いれば、ウイルスを濾別によって排除することができる。例えば、日本国特開昭 6 2 - 6 7 4 5 6 号公報および日本国特開昭 6 3 - 8 8 1 3 0 号公報には、中空繊維からなるフィルターを使用して血漿中のウイルスを除去するシステムが開示されている。日本国特開昭 6 2 - 6 7 4 5 6 号公報には、中空繊維からなるフィルターユニットに血液を導入した後、遠心力を濾過の駆動力として血液を濾過する方法が記載されている。また、日本国特開昭 6 3 - 8 8 1 3 0 号公報には、通常の献血血液（全血）を血液バッグに導入し、遠心分離によって全血から血漿成分を分離し、分離した血漿成分をウイルス除去フィルターに透過させる方法が開示されている。

しかし、血液バッグに採取した血液を遠心分離によって血球成分と血漿成分に分離する工程を含む既存の血液処理方法

に、上記のようなフィルターユニットを用いたウイルス除去工程を追加するには、いくつかの問題点がある。具体的には、上記のような中空繊維を充填したフィルターユニットのケースはハードな部材であるため、全血を血液成分に分離するために、全血を含む血液バッグをフィルターユニットに結合した状態で遠心分離装置にかけると、血液バッグが破損する危険性がある。この問題を解決するには、全血を含む血液バッグを遠心分離に付した後に、無菌的にフィルターユニットを血液バッグに接続しなければならない。しかし、一般の血液処理現場においてこのような無菌接続を行うための無菌エリアを確保することは難しく、また、無菌エリアへの人の出入り等によって無菌状態が保持できなかった場合、新たな感染症の原因となる可能性がある。

また、上記のようにフィルターユニットを血液バッグに結合するということは、一人分の献血血液に対して1つのフィルターユニットを用いることを意味し、一回の献血血液である200～400mlの血液に対して1つのフィルターユニットが使い捨てとなる。使い捨てとなるフィルターユニットはできるだけ簡便な構造を有し、低い製造コストで生産されることが好ましい。このような観点から、中空繊維を用いたフィルターユニットは必ずしも適当とは言えない。より簡便なフィルター構造としては、例えば、日本国特開平7-267871号公報に開示されている白血球除去のためのフィル

ターユニットの構造が挙げられる。このフィルターユニットは、不織布で構成される白血球を吸着させて除去するための濾過材を可とう性のハウジング内に装着したものである。しかし、日本国特開平 7-267871 号公報に開示されているフィルターユニットを用いて、濾過を遠心力によって行う場合には、濾過される前の血液の入ったバッグと、濾過後の血液を収容するためのバッグをフィルターユニットを挟んで遠心力の生じる方向に直線的に配置するために、チューブで連結しなければならない。このような配置をとるには非常に大きなスペースを必要とし、さらに遠心中にフィルターユニットとバッグの位置関係が変化して安定な遠心操作が行われないといった問題がある。従って、日本国特開平 7-267871 号公報に開示されているフィルターユニットの濾過材をウイルス除去に適した濾過材に変更した場合にも、遠心濾過を行うための大きなスペースが必要であり、遠心中にフィルターユニットとバッグの位置関係が変化して安定な遠心操作が行われないといった問題が解決されずに残ってしまう。

また献血血液から得られた血漿を濾過する場合、特にウイルスを阻止するような微細な孔径のフィルターを使用する場合には、血漿中に存在する脂質などによるフィルターの目詰まりが大きな問題となる。このような問題は、いくつかの精製工程を経て、目詰まりを起こす物質がほとんど存在しなくなった血漿を濾過する血漿分画製剤の製造には見られないも

のである。献血血液を遠心分離して血球成分から分離した直後の血漿は新鮮血漿と呼ばれるが、その組成は個人差が大きい。特に脂質成分については、高脂血症あるいはその危険性の高い人の血漿の場合、室温まで冷却した血漿中に目視できるほど大きな脂質の塊が存在することもある。このような血漿を膜で処理する場合、膜の目詰まりによる処理量の低下が屢々、問題となる。この問題に対する1つの解決策として、日本国特開平3-146067号公報には膜の孔径の異なる複数のフィルターユニットを連結させる方法が開示されている。しかしながらこの方法を適用して献血血液から輸血用血漿を調製する（即ち、献血血液から血漿を分離し、分離した血漿からウイルスを除去する）ためのシステムを構成すると、中空繊維を用いたフィルターユニットを複数連結しなければならず、結果として、ウイルス除去システムにおいてフィルターユニットが占める部分が長大となり、遠心操作に支障が生じる。またフィルターユニットのコストがかさむといった現実的な問題点もある。

従って、現行の血液処理システムに適合する簡便な方法で、献血直後の新鮮血漿からウィンドウ期のウイルスや検査対象外のウイルスを含む全てのウイルスを除去するためのシステムや方法は未だ存在しない。

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究の結果、驚くべきことに、入口と出口を有する袋状ケーシング（a）、および袋状ケーシング（a）の内部に確実に保持され、袋状ケーシング（a）の内部空間を入口に連通する第1コンパートメント（c）と出口に連通する第2コンパートメント（d）に分ける、少なくとも一部はウイルス除去膜により構成されている隔膜（b）を包含するウイルス除去バッグを用いてウイルス含有懸濁液のウイルス除去を行うと、初めにウイルス含有懸濁液は第1コンパートメント（c）に収容され、次いで隔膜（b）の少なくとも一部であるウイルス除去膜によって濾過されてウイルスが除去され、ウイルス除去懸濁液である濾液は第2コンパートメント（d）に捕集されることを見出した。上記の構造を有するウイルス除去バッグを用いてウイルス含有懸濁液のウイルス除去を行うと、ウイルス除去懸濁液である濾液がウイルス除去バッグの内部に捕集されるため、ウイルス除去バッグの構造は簡便であり、単純な操作でウイルス除去を行うことができる。又、本発明者らは、上記のウイルス除去バッグを血漿処理システムに組み込んだウイルス除去システムを用いることにより、複雑な無菌操作を行ったり、大掛かりな装置を用いることなく、血漿から容易にウィンドウ期のウイルスや検査対象外のウイルスを含む全てのウイルスを除去した、ウイルス感染の危険性が極めて低い輸血用血漿を簡便且つ低コストで調製できることを見出し、



本発明を完成するに至った。

従って、本発明の 1 つの目的は、濾液を受けるための容器を別途設けることなく、単純な操作でウイルス除去を行うためのウイルス除去バッグを提供することにある。

本発明の更なる 1 つの目的は、上記のウイルス除去バッグを用いた、ウイルス含有懸濁液からウイルスを除去するための方法を提供することにある。

本発明の更なる他の 1 つの目的は、上記のウイルス除去バッグを用いた、ウイルス除去血漿を得るための方法を提供することにある。

本発明の上記及びその他の諸目的、諸特徴ならびに諸利益は、添付の図面を参照しながら行う以下の詳細な説明及び請求の範囲から明らかになる。

#### 図面の簡単な説明

添付の図面において、

図 1 は、シート状の隔膜（b）を有する本発明のウイルス除去バッグの一例を模式的に示す平面図であり；

図 2 は、隔膜（b）が濾過バッグの膜状の囲繞壁全体の形で設けられた本発明のウイルス除去バッグの一例を模式的に示す説明図であり、図 2（a）はウイルス除去バッグの平面図であり、図 2（b）はそのⅡ－Ⅱ線断面図であり；

図 3 は、ウイルス除去膜として用いる複合フィルターの一例を模式的に示す断面図であり；

図 4 は、ウイルス除去膜として用いる複合フィルターの一例を模式的に示す断面図であり；

図 5 は、ウイルス除去膜として用いる複合フィルターの一例を模式的に示す平面図であって、積層したフィルター類と不織布を一体化するために設けた接着部分を示し；

図 6 は、隔膜（b）として用いる濾過バッグを模式的に示す説明図であり、図 6（a）～図 6（c）は、囲繞壁全体がウイルス除去膜からなる濾過バッグをそれぞれ示し、図 6

（d）は濾過バッグの囲繞壁の一部がウイルス除去膜から構成されており、その他の部分はウイルス含有懸濁液に対する透過性のないシートから構成されている濾過バッグを示し；

図 7 は、本発明のウイルス除去バッグにおける第 2 コンパートメント（d）の容量を求めるために使用する部分を模式的に示す説明図であり、図 7（a）はシート状の隔膜（b）を有するウイルス除去バッグの平面図であり、図 7（b）は、隔膜（b）が濾過バッグの膜状の囲繞壁全体の形で設けられたウイルス除去バッグの平面図であり、図 7（c）はその VII－VII 線断面図であり；

図 8 は、本発明のウイルス除去バッグにおける、シート状の隔膜（b）の接合部を模式的に示す説明図であり、図 8（a）は袋状ケーシング（a）の内壁に接合した隔膜（b）の接合

部を示し、図 8 (b) は少なくとも 2 枚のシートを接合してなる袋状ケーシング (a) を用い、シートと共に隔膜 (b) も接合した場合の接合部を示し；

図 9 は、本発明のウイルス除去バッグにおける、濾過バッグと袋状ケーシング (a) との接合方法を模式的に示す説明図であり、図 9 (a) は濾過バッグと袋状ケーシング (a) とが入口となるチューブ 13 のみで接合されているウイルス除去バッグを示し、図 9 (b) は濾過バッグと袋状ケーシング (a) とが袋状ケーシング (a) の上部端面の全長に渡って接合されているウイルス除去バッグを示し；

図 10 (a) ～図 10 (f) は、濾過バッグの内径が、濾過バッグ内のウイルス含有懸濁液の流れ方向に見て、濾過バッグの前端部に向かって漸減している濾過バッグの一例を示す平面図であり；

図 11 は、第 1 コンパートメント (c) がスポンジ状吸着材を内包しているウイルス除去バッグの一例を模式的に示す説明図であり、図 11 (a) はウイルス除去バッグの平面図であり、図 11 (b) はその XI-XI 線断面図であり；

図 12 は、本発明で使用するスペーサーを模式的に示す説明図であり、図 12 (a) は濾過バッグを内部に収容したスペーサーの平面図であり、図 12 (b) はその XII-XII 線断面図であり；

図 13 ～図 22 は、本発明のウイルス除去血漿を得るため

の方法において使用することのできる閉鎖系であるウイルス除去システムの例を模式的に示す説明図であり；

図 2 3 は、遠心機のカップの中に挿入したウイルス除去バッグの一例を模式的に示す説明図であり；

図 2 4 は、ウイルス除去バッグを遠心機のカップに固定するための固定用フックの一例を模式的に示す説明図であり、図 2 4 (a) は固定用フックを上から見たときの模式図であり、図 2 4 (b) は固定用フックを横から見たときの模式図であり；

図 2 5 は、ウイルス除去バッグに遠心力をかけて濾過を促進する方法の一例を模式的に示す説明図であり、図 2 5 (a) は 2 つの回転体の間にウイルス除去バッグを取り付けた状態を示し、図 2 5 (b) は回転体を 1 つとし、その外側にウイルス除去バッグを取り付けた状態を示し、図 2 5 (c) は回転体を 1 つとし、その内側にウイルス除去バッグを取り付けた状態を示し、図 2 5 (d) は回転体を 1 つとし、全長が回転体の円周とほぼ等しいウイルス除去バッグを回転体の外側に取り付けた状態を示し；

図 2 6 は、遠心機のカップの中に挿入したウイルス除去バッグの一例を模式的に示す説明図であり；

図 2 7 は、ロール式圧縮機によってウイルス除去バッグに圧力をかけて濾過を促進する方法の一例を模式的に示す説明図であり；

図 28 は、プレート式圧縮機によってウイルス除去バッグに圧力をかけて濾過を促進する方法の一例を模式的に示す説明図であり；

図 29 は、加圧用のガス収容バッグを利用してウイルス除去バッグに圧力をかける方法の一例を模式的に示す説明図であり；

図 30 は、実施例 7 で作製したウイルス除去バッグの構造を模式的に示す説明図であり；

図 31 は、参考例 2 に用いた、中空繊維フィルターモジュールを模倣した硬質ポリスルホン製円筒ケースの構造を模式的に示す説明図であり；

図 32 は、実施例 8 で作成した濾過バッグの形状を示す説明図である。

#### 符号の説明

- 1 袋状ケーシング (a)
- 2 シート状の隔膜 (b)
- 3 第 1 コンパートメント (c)
- 4 第 2 コンパートメント (d)
- 5 入口
- 6 出口
- 7 濾過バッグ
- 7 a ウイルス除去膜

- 7 b ウイルス含有懸濁液に対する透過性のないシート
- 8 ウイルス除去フィルター
- 9 プレフィルター
- 1 0 不織布
- 1 1 複合フィルター
- 1 2 接着部分
- 1 3 入口となるチューブ
- 1 4 袋状ケーシング（a）の封止部
- 1 5 隔膜（b）と袋状ケーシング（a）との接合部分
- 1 6 スポンジ状吸着材
- 1 7 スペース
- 1 8 採血針
- 1 9 輸液パイプの溶断箇所
- 2 0 全血を収容するための血液バッグ
- 2 1 濾過後の血漿を収容するための血液バッグ
- 2 2 白血球除去ユニット
- 2 3 白血球除去血液を収容するための血液バッグ
- 2 4 バフィーコートを収容するための血液バッグ
- 2 5 添加剤等を収容するためのバッグ
- 2 6 ウイルス除去バッグの空気抜きのためのバッグ
- 2 7 加圧用ガスを収容するためのバッグ
- 2 8 遠心機のカップ
- 2 9 固定用フック

- 3 0 固定用バー
- 3 1 遠心力のかかる方向
- 3 2 フック
- 3 3 押さえプレート
- 3 4 固定用ねじ
- 3 5 ウイルス除去バッグの上側部分
- 3 6 , 3 7 回転体
- 3 8 補助ポット
- 3 9 ロール式圧縮機のロール
- 4 0 ピンチコック
- 4 1 プレート式圧縮機のプレート
- 4 2 固定用つば
- 4 3 硬質ポリスルホン円筒ケース

#### 発明の詳細な説明

本発明によれば、ウイルス含有懸濁液のための少なくとも1つの入口及びウイルス除去懸濁液のための少なくとも1つの出口を有する袋状ケーシング（a）、並びに

該袋状ケーシング（a）の内部に確実に保持され、該袋状ケーシング（a）の内部空間を、該入口に連通する第1コンパートメント（c）と該出口に連通する第2コンパートメント（d）に分ける隔膜（b）

を包含する、ウイルス含有懸濁液からウイルスを除去するた

めのウイルス除去バッグであって、

該隔膜（b）の少なくとも一部はウイルス除去膜により構成されており、濾過によってウイルス含有懸濁液からウイルスを除去し、ウイルス除去懸濁液である濾液が得られるようになっており、

該第1コンパートメント（c）は、該入口より導入したウイルス含有懸濁液を収容し、該第2コンパートメント（d）は、該ウイルス含有懸濁液を該ウイルス除去膜で濾過して得られる濾液を捕集するようになっているものが提供される。

次に、本発明の理解を容易にするために、まず本発明の基本的特徴及び好ましい態様を列挙する。

1. ウイルス含有懸濁液のための少なくとも1つの入口及びウイルス除去懸濁液のための少なくとも1つの出口を有する袋状ケーシング（a）、並びに

該袋状ケーシング（a）の内部に確実に保持され、該袋状ケーシング（a）の内部空間を、該入口に連通する第1コンパートメント（c）と該出口に連通する第2コンパートメント（d）に分ける隔膜（b）

を包含する、ウイルス含有懸濁液からウイルスを除去するためのウイルス除去バッグであって、

該隔膜（b）の少なくとも一部はウイルス除去膜により構



成されており、濾過によってウイルス含有懸濁液からウイルスを除去し、ウイルス除去懸濁液である濾液が得られるようになっており、

該第 1 コンパートメント (c) は、該入口より導入したウイルス含有懸濁液を収容し、該第 2 コンパートメント (d) は、該ウイルス含有懸濁液を該ウイルス除去膜で濾過して得られる濾液を捕集するようになっている。

2. 該隔膜 (b) が濾過バッグの膜状の囲繞壁全体の形で設けられており、

該濾過バッグは該袋状ケーシング (a) の内部に確実に保持されていて、該濾過バッグの膜状の囲繞壁全体により、該袋状ケーシング (a) の内部空間が該入口に連通する第 1 コンパートメント (c) と、該袋状ケーシング (a) の内部空間からフィルターバッグ部分を除いた空間部分であり、該出口に連通する第 2 コンパートメント (d) とに分けており、

該濾過バッグの囲繞壁の少なくとも一部はウイルス除去膜により構成されていて、濾過によってウイルス含有懸濁液からウイルスを除去するようになっている、

ことを特徴とする、前項 1 に記載のウイルス除去バッグ。

3. 該濾過バッグの内径が、該濾過バッグ内のウイルス含有懸濁液の流れ方向に見て、該濾過バッグの前端部に向かって

漸減しており、内径の漸減は、該濾過バッグの後端部または後端部と前端部との間から開始することを特徴とする、前項 2 に記載のウイルス除去バッグ。

4. 該ウイルス除去膜が、ウイルス含有懸濁液の流れ方向に見て、少なくとも 1 つのプレフィルターと少なくとも 1 つのウイルス除去フィルターをこの順番で積層してなる複合フィルターであり、該複合フィルターの少なくとも 1 つの端部の側に不織布が更に設けられていることを特徴とする、前項 1 ～ 3 のいずれかに記載のウイルス除去バッグ。

5. 該ウイルス除去膜が、平均孔径が 1 ～ 1 0 0 n m の多孔質膜であることを特徴とする、前項 1 ～ 4 のいずれかに記載のウイルス除去バッグ。

6. 該ウイルス除去膜が、多孔質膜の表面に親水性化合物を付加させて得られる親水性多孔質膜であることを特徴とする、前項 1 ～ 5 のいずれかに記載のウイルス除去バッグ。

7. 該親水性化合物の付加が、親水性モノマーのグラフト重合反応であることを特徴とする、前項 6 に記載のウイルス除去バッグ。

8. 該ウイルス除去バッグが可とう性を有することを特徴とする、前項 1 ～ 7 に記載のウイルス除去バッグ。

9. 第 2 コンパートメント (d) が、ウイルス含有懸濁液を該ウイルス除去膜に透過させることで得られる濾液の全量を収容するのに十分な容量を有していることを特徴とする、前項 1 ～ 8 のいずれかに記載のウイルス除去バッグ。

10. 第 1 コンパートメント (c) が、スポンジ状吸着材を内包していることを特徴とする、前項 1 ～ 9 のいずれかに記載のウイルス除去バッグ。

11. 第 2 コンパートメント (d) の容量が、 $100 \sim 800 \text{ cm}^3$ であることを特徴とする、前項 1 ～ 10 のいずれかに記載のウイルス除去バッグ。

12. ウイルス除去能以外の機能を有する少なくとも 1 つの機能的バッグに無菌的且つ液密的に接続して、閉鎖系であるマルチバッグウイルス除去システムを提供する、前項 1 ～ 11 のいずれかに記載のウイルス除去バッグ。

13. ウイルス含有懸濁液からウイルスを除去するための方法であって、

(1) 少なくとも 1 つの前項 1 ～ 12 のいずれかのウイルス除去バッグを提供し；

(2) ウイルス含有懸濁液を該入口より該ウイルス除去バッグに導入し、第 1 コンパートメント (c) にウイルス含有懸濁液を収容し；

(3) 該ウイルス含有懸濁液を該ウイルス除去膜で濾過して、該ウイルス含有懸濁液からウイルスを除去し；

(4) ウイルス除去懸濁液である濾液を第 2 コンパートメント (d) に捕集し；そして

(5) 該ウイルス除去懸濁液を該出口より取り出す。

14. 工程 (3) において、第 1 コンパートメント (c) に収容されているウイルス含有懸濁液に遠心力を加えることで、該ウイルス除去膜による該ウイルス含有懸濁液の濾過を促進することを特徴とする、前項 13 に記載の方法。

15. 工程 (3) において、第 1 コンパートメント (c) に収容されているウイルス含有懸濁液に圧力を加えることで、該ウイルス除去膜による該ウイルス含有懸濁液の濾過を促進することを特徴とする、前項 13 に記載の方法。

16. 該ウイルス含有懸濁液が全血であることを特徴とする、前項 13 ～ 15 のいずれかに記載の方法。

17. 該ウイルス含有懸濁液が血漿であることを特徴とする、前項13～15のいずれかに記載の方法。

18. 該血漿が、凍結処理を施されたことのない血漿であることを特徴とする、前項17に記載の方法。

19. 該血漿が、白血球除去血漿であることを特徴とする、前項17又は18に記載の方法。

20. 工程(4)において、ウイルス含有懸濁液を濾過して得られる濾液の全量を第2コンパートメント(d)に捕集した後、工程(5)を実施することを特徴とする、前項13～19のいずれかに記載のウイルス除去方法。

21. ウイルス除去血漿を得るための方法であって、

(1) 血漿と血球を包含し、ウイルスを含有する疑いのある全血を採取し、全血から血漿を分離採取するための血漿採取手段(i)、

少なくとも1つの前項1～11のいずれかのウイルス除去バッグ(ii)、及び

ウイルスを除去した血漿を回収するための血漿回収手段(iii)を包含し、該血漿採取手段(i)は該ウイルス除去バッグ(ii)

に無菌的且つ液密的に接続し、該ウイルス除去バッグ(ii)は該血漿回収手段(iii)に無菌的且つ液密的に接続する、閉鎖系であるウイルス除去システムを提供し；

(2) 該血漿採取手段(i)に献血者から全血を採取し；

(3) 採取した全血から遠心分離によって血漿を分離し；

(4) 分離した血漿を、該血漿採取手段(i)から少なくとも1つのウイルス除去バッグ(ii)に導入し、該ウイルス除去バッグ(ii)の第1コンパートメント(c)に分離血漿を收容し；

(5) 該分離血漿を該ウイルス除去バッグ(ii)のウイルス除去膜で濾過して、該分離血漿からウイルスを除去し；

(6) ウイルス除去血漿である濾液を該ウイルス除去バッグ(ii)の第2コンパートメント(d)に捕集し；そして

(7) ウイルス除去血漿を該ウイルス除去バッグ(ii)より取出し、該血漿回収手段(iii)に回収することを含む方法。

22. 工程(6)において、該血漿を濾過して得られる濾液の全量を該ウイルス除去バッグ(ii)の第2コンパートメント(d)に捕集した後に、工程(7)を実施することを特徴とする、前項21に記載のウイルス除去方法。

23. 前項21または22の方法で得られたヒトまたは動物の血漿。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、ウイルス含有懸濁液のための少なくとも1つの入口及びウイルス除去懸濁液のための少なくとも1つの出口を有する袋状ケーシング（a）（pouchy casing (a)）、並びに

該袋状ケーシング（a）の内部に確実に保持され、該袋状ケーシング（a）の内部空間を、該入口に連通する第1コンパートメント（c）（first compartment (c)）と該出口に連通する第2コンパートメント（d）（second compartment (d)）に分ける隔膜（b）（separation membrane (b)）

を包含する、ウイルス含有懸濁液からウイルスを除去するためのウイルス除去バッグであって、

該隔膜（b）の少なくとも一部はウイルス除去膜により構成されており、濾過によってウイルス含有懸濁液からウイルスを除去し、ウイルス除去懸濁液である濾液が得られるようになっており、

該第1コンパートメント（c）は、該入口より導入したウイルス含有懸濁液を収容し、該第2コンパートメント（d）は、該ウイルス含有懸濁液を該ウイルス除去膜で濾過して得られる濾液を捕集するようになっているものを提供する。

本発明のウイルス除去バッグは、ウイルス含有懸濁液のための少なくとも1つの入口及びウイルス除去懸濁液のための少なくとも1つの出口を有する袋状ケーシング（a）、並び

に該袋状ケーシング（a）の内部に確実に保持され、該袋状ケーシング（a）の内部空間を、該入口に連通する第1コンパートメント（c）と該出口に連通する第2コンパートメント（d）に分ける隔膜（b）を包含する。本発明のウイルス除去バッグに使用する袋状ケーシング（a）は、少なくとも1つの入口及び少なくとも1つの出口を有し、その内部に溶液を保持することができる構造であればよい。また、袋状ケーシング（a）の材質は、ウイルス含有懸濁液（又はウイルス除去懸濁液）などの懸濁液に対する透過性のない材質である限り特に限定はなく、後述するような可とう性の材料で作られたものが好ましい。また、袋状ケーシング（a）の大きさは、その内部に隔膜（b）を確実に保持することができる限り特に限定はなく、隔膜（b）の大きさや、処理するウイルス含有懸濁液の容量に基づいて決定すればよい。

本発明のウイルスバッグの隔膜（b）はシート状（即ち、平膜状）でもよいが、濾過バッグの膜状の囲繞壁全体の形で設けられていてもよい。（以下、屢々、「濾過バッグの膜状の囲繞壁全体の形で設けられている隔膜（b）」を単に「バッグ状の隔膜（b）」または「濾過バッグ」と称する。）このようなバッグ状の隔膜（b）を包含するウイルス除去バッグとは、隔膜（b）が濾過バッグの膜状の囲繞壁全体の形で設けられており、

該濾過バッグは該袋状ケーシング（a）の内部に確実に保



持されていて、該濾過バッグの膜状の囲繞壁全体により、該袋状ケーシング（a）の内部空間が該入口に連通する第1コンパートメント（c）と、該袋状ケーシング（a）の内部空間からフィルターバッグ部分を除いた空間部分であり、該出口に連通する第2コンパートメント（d）とに分けており、

該濾過バッグの囲繞壁の少なくとも一部はウイルス除去膜により構成されていて、濾過によってウイルス含有懸濁液からウイルスを除去するようになっているウイルス除去バッグである。なお、本発明において「濾過バッグの膜状の囲繞壁」とは、濾過バッグを構成している膜であって、濾過バッグの内部空間を外部から隔てている部分を意味する。

本発明のウイルス除去バッグを図1と図2に示した。図1はシート状の隔膜（b）を有するウイルス除去バッグの一例であり、袋状ケーシング1、隔膜2、第1コンパートメント3、第2コンパートメント4、並びにチューブである入口5及び出口6から構成されている。図2は、バッグ状の隔膜（b）（濾過バッグ）を有するウイルス除去バッグの一例であり、図2（a）は平面図であり、図2（b）はそのII-II線断面図である。図2のウイルス除去バッグは袋状ケーシング1、濾過バッグ7、第1コンパートメント3、第2コンパートメント4、並びにチューブである入口5及び出口6から構成されている。

本発明のウイルス除去バッグの有する隔膜（b）の少なくとも一部はウイルス除去膜により構成されていて、濾過によ

ってウイルス含有懸濁液からウイルスを除去するようになっている。「少なくとも一部がウイルス除去膜により構成されている隔膜（b）」とは、ウイルス含有懸濁液と接触する隔膜（b）の面積の10%以上、好ましくは20%以上がウイルス除去膜で構成されている隔膜である。従って、隔膜（b）は、その全面がウイルス除去膜で構成されていてもよいが、一部がウイルス除去膜であり、残りの部分はウイルス含有懸濁液に対する透過性のないシートで構成されていてもかまわない。ウイルス含有懸濁液に対する透過性のないシートについては、濾過バッグに関連して後述する。

隔膜（b）の一部を構成するウイルス除去膜は、ウイルス含有懸濁液に含まれるウイルスの透過を阻止することのできる膜であり、このような機能を持ったウイルス除去膜は多数存在する。本発明で使用するウイルス除去膜に特に限定はなく、公知のウイルス除去フィルターを使用すればよい。ウイルス除去フィルターそのものをウイルス除去膜として用いることもできるが、ウイルス除去膜が、ウイルス含有懸濁液の流れ方向に見て、少なくとも1つのプレフィルターと少なくとも1つのウイルス除去フィルターをこの順番で積層してなる複合フィルターであり、該複合フィルターの少なくとも1つの端部の側に不織布が更に設けられているものを用いることが好ましい。このような複合フィルターを用いることにより、十分な機械的強度が得られ、長時間にわたって安定した

濾過を行うことが可能となる。

本発明に用いるウイルス除去フィルターの平均孔径は1～100nmであることが好ましく、10～80nmの範囲がより好ましく、30～70nmの範囲が最も好ましい。膜の平均孔径を1～100nmとすることによって血漿中に含まれる可能性があり、人体にとって重篤な症状を引き起こすエイズウイルス（HIV、平均粒子径100～120nm）などをウイルス含有懸濁液から除去することができる。ここで膜の平均孔径とはASTMF316-86およびE128-61に準拠する方法で測定した孔径である。ウイルス除去膜のウイルス除去性能をより詳細に評価するには、ウイルスの対数除去率を用いることができる。ウイルスの対数除去率（LRV）とは、 $-\log_{10}$ （濾過後の透過液中のウイルス濃度）／（濾過前の原液中のウイルス濃度）で表され、本発明においては、3～10であることが好ましく、4～9であることがより好ましい。ウイルス除去膜のウイルスの対数除去率は、以下の方法で測定する。初めに5%馬血清を含むダルベッコMEM培地で培養したMDBK細胞にウシ下痢症ウイルスを感染させ、培養上清を分取して膜で濾過し、濾液を得る。濾過は圧力が0.1MPa、温度が25℃の条件下で実施し、膜を透過した液は2mlずつ、10回に分けて採取する。採取した透過液のフラクションから1mlずつをサンプリングし、それらを混合して濾液とする。濾過前の原液と濾液をそ

れぞれ M D B K 細胞に加えて培養し、T C I D<sub>50</sub>法に基づき、対数除去率を算出する。

複合フィルターにおいては、ウイルス含有懸濁液の流れ方向に見て、少なくとも 1 つのプレフィルターと少なくとも 1 つのウイルス除去フィルターをこの順番で積層している。本発明で使用するプレフィルターの平均孔径はウイルス除去膜よりも大きいことが好ましく、具体的には、使用するウイルス除去フィルターの平均孔径の 1.2 ～ 10.0 倍であることが好ましい。またウイルス除去フィルターとプレフィルターの厚みは、いずれも 5 ～ 500  $\mu$ m が好ましく、10 ～ 200  $\mu$ m がより好ましい。ウイルス除去フィルターとプレフィルターについては、その平均孔径と膜の厚みがそれぞれ上述の範囲内にある場合に、実用上十分な強度を維持し、また濾過を実施した際の経時的な液透過量の低下を防止することができる。

本発明で使用する複合フィルターにおいては、複合フィルターの少なくとも 1 つの端部の側に不織布が更に設けられている。不織布はウイルス除去フィルターとプレフィルターを保護し、さらにウイルス含有懸濁液中に存在するより大きな粒子（例えば、ウイルス含有懸濁液が血漿である場合には、脂質なども）を捕捉するために設けられている。複合フィルターに用いる不織布は、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ナイロン、ポ

リウレタン、スチレンーイソブチレンースチレン共重合体、セルロース、酢酸セルロースあるいはこれらの混合物である樹脂製の不織布が好ましい。フィルター類を保護するための十分な強度を保持し、さらに粒子や脂質を効果的に捕捉するためには、不織布の目付は  $1 \sim 100 \text{ g/m}^2$  範囲が好適であり、不織布の繊維径は  $0.3 \sim 100 \mu\text{m}$  の範囲が好適である。

本発明で使用するここのできる複合フィルターの断面図を図3と図4に示した。図3に示した複合フィルターは、不織布10、プレフィルター9、ウイルス除去フィルター8と不織布10をこの順番に積層したものである。ここで不織布10はフィルター類の上下に設けられているが、必ずしも上側と下側の両方に積層しなくともかまわない。また、積層するフィルター類や不織布の数にも特に限定はなく、複数のプレフィルターやウイルス除去フィルターを積層してもよい。例えば、図4に示した複合フィルターにおいては、3枚のウイルス除去フィルターが積層されている。特に高いウイルス除去能が求められる場合には、このように複数のウイルス除去フィルターを複数枚重ね、プレフィルターと不織布とともに積層することで、高いウイルス除去率を達成することができる。

上述のようにフィルター類と不織布を積層後、フィルターや不織布が一体となるように、複合フィルターの周辺を一定

の幅で接着しておくとか加工の際に扱いやすく好適である。この一例を図5に示した。図5は複合フィルターの平面図であり、11は複合フィルター、12はその接着部分である。接着部分の幅aに特に限定はないが、複合フィルターを用いて濾過バッグを作製する場合には、濾過バッグの大きさにもよるが、1～20mmとするのが好ましく、2～10mmとするのがより好ましい。また接着方法としては熱、超音波、高周波による融着やエポキシ系樹脂、ホルムアルデヒド系樹脂、不飽和ポリエステル系樹脂、ポリウレタン系樹脂、シリコン系樹脂、ポリ酢酸ビニル系、ポリビニルアルコール系、等の接着剤による接着が好適である。

ウイルス除去フィルターとプレフィルターは共押出の技術を用いて成膜後に一体化することも可能である。共押出とは、成膜の際に異なる成膜原液をひとつのダイス口から同時に押し出す技術である。このとき膜の平均孔径は熱溶解成膜の場合には可塑剤と膜の原料との混合比、湿式成膜の場合は溶剤と膜の原料成分との混合比を変えることなどによって調整することができる。

また、本発明で使用する複合フィルターは、更にその上下にネットや多孔質材を積層して、強度を高めることもできる。

本発明において隔膜(b)の少なくとも1部であるウイルス除去膜(ウイルス除去フィルターや、複合フィルターに含まれるプレフィルター)の材質に特に限定はないが、濾過す

るウイルス含有懸濁液が血漿である場合には、血漿と接する細孔内表面が親水性であって、血漿成分中の蛋白の吸着が起らない表面組成であることが好ましい。このような材質としては、親水化ポリフッ化ビニリデン、親水化ポリスルホン、ポリアクリロニトリル、セルロース、再生セルロース、酢酸セルロース、架橋ポリビニルアルコール、エチレンビニルアルコール共重合体、あるいはこれらの混合物などが挙げられる。このような材質は乾式または湿式製膜法によって多孔質膜とすることができる。

更に本発明においては、ウイルス除去膜（ウイルス除去フィルターや、複合フィルターに含まれるプレフィルター）が、多孔質膜の表面に親水性化合物を付加させて得られる親水性多孔質膜であることが好ましく、親水性化合物の付加が、親水性モノマーのグラフト重合反応であることがより好ましい。このような親水性多孔質膜は、多孔質膜を製膜した後に、その膜表面（細孔内表面も含む）に親水性化合物を付加させて得られるものである。親水性化合物の付加に付す前の多孔質膜の材質としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブチレン等のポリオレフィン、オレフィンとハロゲン化オレフィンの共重合体、ポリフッ化ビニリデン、ポリ塩化ビニリデン、酢酸セルロース、あるいはそれらの混合物が好適である。親水性化合物を付加する前の多孔質膜の平均孔径は1～100 nmであることが好ましく、10～80 nmがより好まし

く、20～70 nmが最も好ましい。多孔質膜の厚みは5～500  $\mu$ mが好ましく、10～200  $\mu$ mがより好ましい。多孔質膜の気孔率については5～80%が好ましく、10～40%がより好ましい。

上述のような多孔質膜の付加に使用する親水性化合物としては、アクリル酸、メタクリル酸、グリシジルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、メトキシエチルアクリレート、メチルメタクリレート、エチルアクリレート、エチルヘキシルアクリレート、フェノキシエチルアクリレートなどのアクリル酸またはメタクリル酸と多価アルコールのエステル類などの親水性モノマーやモノマーの混合物；並びに架橋可能なビニル基やアリル基等を主鎖または側鎖に有するポリマーが挙げられる。このようなポリマーとしては、ビニル基やアリル基等を有するポリエチレンオキサイド、ポリグリシドール、ポリビニルピロリドン、またはそれらの共重合体などが好適に用いられる。付加の方法としては、多孔質膜に電子線やガンマ線のような電離放射線を照射してラジカルを発生させ、液状または気体状の親水性化合物と接触させる方法（グラフト重合）が最も適している。膜表面に親水性化合物を付加させる他の方法としては、上記した架橋可能なビニル基やアリル基等を主鎖または側鎖に有する親水性ポリマーを膜表面にコーティングし、熱、放射線、架橋剤



等で架橋する方法；ポリビニルアルコールやエチレンビニルアルコール共重合体などの親水性のポリマーを膜表面にコーティングする方法が挙げられ、これらの方法も簡便な方法として推奨される。また、付加の際に、ポリエチレングリコールジアクリレート等のジアクリレート系化合物を親水性化合物に添加してから反応を行い、得られた反応生成物を架橋することもできる。

ウイルス除去フィルターやプレフィルターの材質の親水性は、平膜の状態で測定した接触角が $0 \sim 140^\circ$ であることが好ましく、 $0 \sim 120^\circ$ がより好ましく、 $0 \sim 90^\circ$ が更に好ましい。接触角が $140^\circ$ 以下であれば、高い透過液性能を確保することができる。本発明において接触角は、多孔質状の平膜を用いて、日本国、協和界面科学株式会社製の自動接触角計（DCA-VM型）で測定した値である。

次に、バッグ状の隔膜（b）を有するウイルス除去バッグに用いる濾過バッグについて説明する。上述したように、濾過バッグの囲繞壁の少なくとも一部はウイルス除去膜により構成されていて、濾過によってウイルス含有懸濁液からウイルスを除去するようになっている。本発明に用いる濾過バッグは、ウイルス除去フィルターや上述の複合フィルターなどのウイルス除去膜を袋状に加工したり、ウイルス除去フィルターと他の材質のシートを接合した複合材料を袋状に加工して得られるものである。図6（a）～図6（c）に、ウイル

ス除去膜を袋状に加工した濾過バッグを模式的に示した。図 6 (a) においては、2 枚のウイルス除去膜を重ね、3 方を接着することによって袋状に加工しており、図 6 (b) と図 6 (c) においては、1 枚のウイルス除去膜を折り返し（即ち、図 6 (b) の左端部および図 6 (c) の底部は折り返し部分であり）、2 方を接着することによって袋状に加工している。接着部分の幅は濾過バッグの大きさによって調整すればよいが、通常、1 ~ 20 mm が好ましく、2 ~ 10 mm がより好ましい。濾過バッグの開口部は、ウイルス除去バッグの入口と連通するように、例えば、チューブを入れて接着したり、袋状ケーシング (a) の開口部と共に接着することができる（図 9 を参照）。

上述したように、本発明で用いる濾過バッグはの囲繞壁の少なくとも一部がウイルス除去膜により構成されていればよく、ウイルス含有懸濁液と接触する濾過バッグの膜状の囲繞壁の面積の 10 % 以上、好ましくは 20 % 以上がウイルス除去膜で構成されていればよい。従って、濾過バッグの囲繞壁のうち、ウイルス除去膜ではない部分はウイルス含有懸濁液に対して透過性のないシートで構成されていてもかまわない。このようなシートの材質としては、塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、ナイロン、ポリウレタン、スチレン-イソブチレン-スチレン共重合体等の樹脂が挙げられ、これらの樹脂は可塑剤等を含んで

軟質材質としたものが好ましい。図 6 (d) に、濾過バッグ 7 の囲繞壁の一部がウイルス除去膜 7 a から構成されており、その他の部分はウイルス含有懸濁液に対する透過性のないシート 7 b から構成されている濾過バッグを示した。ここでウイルス除去膜 7 a とウイルス含有懸濁液に対する透過性のないシート 7 b は接着されている。

本発明のウイルス除去バッグは、可とう性を有することが好ましい。ウイルス除去バッグが可とう性を有するとは、ウイルス除去バッグを構成する部品(即ち、袋状ケーシング(a)、隔膜(b)、濾過バッグ、入口や出口となるチューブなど)の大部分が可とう性材料からなるものであることを意味する。例えば、ウイルス除去バッグの一部分、例えば他の機能的バッグと連結するためのチューブをつなぐ部分や、濾過バッグと袋状ケーシング(a)の接合部分等はウイルス除去バッグ全体の強度を保持するために、硬質プラスチックのような非可とう性の材料から構成されていてもかまわない。しかし、本発明においては、袋状ケーシング(a)や濾過バッグは可とう性材料から構成されることが推奨される。他の機能的バッグなどと連結したウイルス除去バッグに遠心力をかける場合、ウイルス除去バッグが可とう性を有すると、他の機能的バッグが破損するのを防止することができる。ウイルス除去バッグの製造に用いる可とう性材料としては、ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリプロピレン、ポリエチレン、エチレ

ン-酢酸ビニル共重合、ポリエチレンテレフタレート、ナイロン、等の高分子材料に可塑剤等を添加するなどした軟質性の材料が挙げられ、中でも軟質ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、エチレン-酢酸ビニル共重合体等を主成分とする熱可塑性エラストマーが特に好ましい。ここでいう軟質性の材料とは、手の力で容易に曲げることができる程度の柔軟性を有する材料のことである。

本発明のウイルス除去バッグにおいては、第2コンパートメント(d)が、ウイルス含有懸濁液をウイルス除去膜に透過させることで得られる濾液の全量を収容するのに十分な容量を有していることが好ましい。ウイルス除去バッグがこのような構造を有すると、ウイルス含有懸濁液を第1コンパートメント(c)に導入し、ウイルス含有懸濁液を(例えば遠心力を用いて)濾過する際に、濾液であるウイルス除去懸濁液が全て第2コンパートメント(d)に捕集されるので、濾液を捕集するためのバッグを別途、輸液パイプ等によってウイルス除去バッグに連結させる必要がない。本発明において「第2コンパートメント(d)が、ウイルス含有懸濁液をウイルス除去膜に透過させることで得られる濾液の全量を収容するのに十分な容量を有している」とは、第2コンパートメント(d)の容量が、濾過に付すウイルス含有懸濁液の容量と同じかそれよりも大きいことを意味する。図7(a)にシート状の隔膜(b)を有するウイルス除去バッグの模式図を

示し、斜線で第2コンパートメント(d)の容量の測定に用いる部分を示した。図7(b)と図7(c)には、濾過バッグを有するウイルス除去バッグの模式図を示し、斜線で第2コンパートメント(d)の容量の測定に用いる部分を示した。第2コンパートメント(d)の容量は、いずれも以下の方法で測定する。出口と第2コンパートメントとの接点をピンチコックで挟み込み、第2コンパートメントに純水を入れる。次にウイルス除去バッグを倒れないように静置させるか、あるいはウイルス除去バッグを吊り下げた状態で、図7の斜線部に対応する部分に含まれる純水の量を測定する。

本発明のウイルス除去バッグを血液または血漿の処理に用いる場合には、1回の献血血液量を考慮すると、ウイルス除去バッグの第1コンパートメント(c)の容量は、100～600 cm<sup>3</sup>が好ましく、150～250 cm<sup>3</sup>がより好ましい。そして、ウイルス含有懸濁液をウイルス除去膜に透過させることで得られる濾液の全量を収容するのに十分な第2コンパートメント(d)の容量は、100～800 cm<sup>3</sup>が好ましく、150～400 cm<sup>3</sup>がより好ましい。

シート状の隔膜(b)を有するウイルス除去バッグにおいては、隔膜(b)は袋状ケーシング(a)の内部に確実に保持され、袋状ケーシング(a)の内部空間を、入口に連通する第1コンパートメント(c)と出口に連通する第2コンパートメント(d)に分けている。隔膜(b)を袋状ケーシ

グ（a）の内部に確実に保持する方法に特に限定はないが、例えば、熱、超音波、高周波による融着やエポキシ系樹脂、ホルムアルデヒド系樹脂、不飽和ポリエステル系樹脂、ポリウレタン系樹脂、シリコン系樹脂、ポリ酢酸ビニル系、ポリビニルアルコール系、等の接着剤を使用した接着方法などを用いることができる。図8に、シート状の隔膜（b）を有するウイルス除去バッグにおける、隔膜（b）の接合部を模式的に示した。図8（a）においては、袋状ケーシング（a）の内壁に隔膜（b）が接合している。このような形状のウイルス除去バッグを製造するには、袋状ケーシング（a）と隔膜（b）を別々に用意し、接着剤などで接合すればよい。また、図8（b）には、少なくとも2枚のシートを接合してなる袋状ケーシング（a）を用い、シートと共に隔膜（b）も接合した場合の接合部を示した。このような形状のウイルス除去バッグを製造するには、袋状ケーシング（a）を少なくとも2枚のシートから作製し、2枚のシートを接合する際に隔膜（b）もシートに挟んだ状態で接合する。例えば、本願明細書の実施例7のように、その周囲につばを設けた受け皿状のケースを2つ作り（2つのケースのうち1つは入口を有し、もう1つは出口を有する）、隔膜（b）を2つのケースで挟んで接合することによって、ウイルス除去バッグが得られる。図8（b）に示した形で隔膜（b）を接合すると、接着力強度が大きくなるのでより好ましい。

袋状の隔膜（b）（濾過バッグ）を有するウイルス除去バッグにおいても、濾過バッグは袋状ケーシング（a）の内部に確実に保持されていて、濾過バッグの膜状の囲繞壁全体により、袋状ケーシング（a）の内部空間が入口に連通する第1コンパートメント（c）と、袋状ケーシング（a）の内部空間からフィルターバッグ部分を除いた空間部分であり、出口に連通する第2コンパートメント（d）とに分けている。濾過バッグを袋状ケーシング（a）の内部に確実に保持する方法に特に限定はなく、シート状の隔膜（b）と同様に、熱、超音波、高周波による融着や接着剤による接着方法などで固定すればよい。濾過バッグと袋状ケーシング（a）は図9に示すように固定することができる。図9（a）においては、濾過バッグ7は入口5であるチューブ13を介して袋状ケーシング1に接合されている。ここで濾過バッグ7と袋状ケーシング1との接合点はウイルス含有懸濁液のためのチューブ13のみである。図9（b）においては、濾過バッグ7と袋状ケーシング1とがそれぞれの上部端面の全長に渡って接合されている。このように広い接合部を有するウイルス除去バッグにおいては、接合部が強固なため、大きな力のかかる遠心力を利用した濾過に好適に用いることができる。図9（a）及び図9（b）のどちらにも袋状ケーシング1の封止部14が示してあるが、入口5となるチューブ13を挟んだ部分を熱で融着する場合には、シール時の温度、圧力、時間を調整

してチューブ全体がつぶれてしまわないようにする。

本発明においては、濾過バッグの内径が、濾過バッグ内のウイルス含有懸濁液の流れ方向に見て、濾過バッグの前端部に向かって漸減しており、内径の漸減は、濾過バッグの後端部または後端部と前端部との間から開始することが好ましい。言い換えると、本発明で使用する濾過バッグは、袋が絞られたようにその内径が小さくなっていく形状であることが好ましい。このように内径が漸減している濾過バッグの形状を図10に例示した。本発明に用いる濾過バッグは、図10(b)や図10(c)のように、連続的に内径が減少していてもよく、図10(a)、(d)、(e)および(f)に示すように、途中から内径が減少していてもよい。例えば、図10(d)および(e)に示すように、湾曲状に内径が減少していてもよい。内径の漸減した形状の濾過バッグを製造するには、ウイルス除去膜や少なくとも一部にウイルス除去膜を有する膜を予め図10に示したような形状に裁断し、裁断した膜を熱融着(ヒートシール)または接着剤によって接合することで袋状に加工する方法が推奨される。

本発明においては、ウイルス除去バッグの第1コンパートメント(c)が、スポンジ状吸着材を内包していることが好ましい。濾過バッグがスポンジ状吸着材を内包しているウイルス除去バッグの一例を図11に示した。スポンジ状吸着材を用いると、ウイルス含有懸濁液に含まれる脂質や夾雑物等



がスポンジ状吸着材に吸着され、濾過効率が向上するので好ましい。スポンジ状吸着材としては、圧力をかけたときに容易に圧縮され、且つ蒸気滅菌に耐えるものとしてウレタン発泡体やメラミン発泡体が好適である。スポンジ状吸着材の大きさに特に限定はないが、第1コンパートメント(c)の容量の30～90容積パーセントが好適である。

濾過バッグを包含するウイルス除去バッグを用い、第1コンパートメント(c)に收容されているウイルス含有懸濁液に圧力を加えることで、ウイルス除去膜によるウイルス含有懸濁液の濾過を促進する場合には、ウイルス除去懸濁液である濾液の流路を確保するために、濾過バッグがスペーサーに内包されていることが好ましい。本発明で使用するスペーサーはポリプロピレン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレートなどの樹脂製ネットであって、目開きは0.5～20mmのものが好適である。スペーサーは、内部に濾過バッグを收容できる大きさの袋であり、濾過バッグを收容した状態で袋状ケーシング(a)の内部に確実に保持させることが好ましい。このようなスペーサーの内部に收容した濾過バッグの一例を図12に示した。図12においてスペーサー17は濾過バッグ7を覆っており、入口5となるチューブ13の先端がスペーサーの外側に出るように濾過バッグをスペーサーで覆うことが望ましい。

本発明のウイルス除去バッグは、ウイルス除去能以外の機

能を有する少なくとも１つの機能的バッグに無菌的且つ液密的に接続して、閉鎖系であるマルチバッグウイルス除去システムを提供することが好ましい。本発明において「閉鎖系であるマルチバッグウイルス除去システム」とは、従来から血液処理などの現場で用いられているような機能的バッグ（具体的には、血液成分の回収などに用いる血液バッグなど）が更に上述のウイルス除去バッグに無菌的且つ液密的に接続して、閉鎖系を構成しているシステムであって、ウイルス含有懸濁液からウイルスを除去するために用いることのできるシステムである。閉鎖系であるマルチバッグウイルス除去システムの具体例としては、図１３～２２に示したようなウイルス除去血漿を得るためのウイルス除去システムが挙げられる。

ウイルス除去血漿を得るためのマルチバッグウイルス除去システムは、機能的バッグである血液バッグを包含する。「血液バッグ」とは、血液成分を収容するための機能的バッグである。本発明において血液成分とは、全血、血漿、赤血球、白血球、血小板またはそれらの混合物（例えば、白血球と血小板の混合物であるパフィーコート）を意味する。一般に血液（全血）は採取された後、遠心分離等によって血液成分に分離してから収容する場合が多いため、血液処理に用いるマルチバッグシステムにおいては、全血のための血液バッグ、血漿のための血液バッグ、血球成分のための血液バッグ等のバッグや、後で述べる白血球除去フィルターユニット等の複

数のバッグやユニットなどがあらかじめ連結されている。更に、マルチバッグシステムにおいては、血液バッグ内にはあらかじめ生理食塩水などの生理的溶液や血液成分の凝固防止のための添加剤等が収容されていても良い。またこれらの添加剤は別のバッグに収納しておき、血液バッグと連結しておいても良い。また、ウイルス除去バッグの濾過バッグ内に前述のようにスポンジ状吸着材が充填されている場合には、血漿を濾過バッグに導入する前に、あらかじめスポンジ状吸着材の中にあった空気を抜かなければならないので、スポンジ状吸着材の中から抜いた空気を貯めるためのバッグが必要である。このような空気抜きバッグもマルチバッグシステムに連結されていても良い。またウイルス除去バッグにガスを送り込んで加圧し、濾過し切れなかった液体を完全に濾過するような場合を想定して、加圧用のガスを封入したバッグを連結させることもできる。これらの種々のバッグは、バッグの材質と同様の材質から作られた可とう性チューブからなる輸液パイプで連結されていることが好ましい。

本発明のウイルス除去バッグを包含する「閉鎖系であるマルチバッグウイルス除去システム」および後述する本発明のウイルス除去方法に用いる「閉鎖系であるウイルス除去システム」においては、ウイルス除去バッグが他の機能的バッグやフィルターユニットに無菌的且つ液密的に接続しているが、「無菌的且つ液密的に接続している」とは、液体が導入され

る前の機能的バッグなどとウイルス除去バッグがチューブ等の輸液パイプで連結された後、密封して閉鎖した系となっており、その内部が無菌状態を維持していることを意味する。この状態であれば、機能的バッグの内部は外気に曝されることはなく、得られる液体中に細菌やウイルスが混入するのを防ぐことができる。ただし、必要に応じて液抜きや液を導入をするために、一部に注射針やコック付きの開放可能部分を設けてもよい。また、機能的バッグとウイルス除去バッグを連結してマルチバッグシステムを構築し、得られたシステムを熱、蒸気、放射線のような滅菌方法によって処理し、マルチバッグシステム内に存在する菌やウイルスを殺し、その後の菌やウイルスの増殖を抑制することができる。マルチバッグウイルス除去システムにおいては、複数の機能的バッグがウイルス除去バッグに連結している場合が多いので、滅菌処理は全てのバッグを連結させたまま行うのが好ましい。例えば、滅菌を熱処理で行う場合には、処理温度は90℃～150℃が好ましく、より好ましくは100℃～130℃であり、処理時間は5～120分が好ましく、20～60分がより好ましい。また連結機能的バッグに連結させるウイルス除去バッグの数は1つとは限らず、処理するウイルス含有懸濁液の量を考慮して複数個連結させても良い。

図13～図22に、本発明のウイルス除去バッグを包含する、ウイルス除去血漿を得るためのマルチバッグウイルス除

去システムを例示した。図 1 3 ~ 2 2 においては、採血針 1 8 と全血収容のための血液バッグ 2 0 を包含する採血手段と、ウイルス除去バッグ 1 と、濾過後の血漿のための血液バッグ 2 1 を包含する血漿回収手段を包含する。採血針やバッグなどを繋ぐ図中の線は輸液パイプである。図 1 3 は、採血針 1 8、全血収容のための血液バッグ 2 0、ウイルス除去バッグ 1 及び濾過後の血漿のための血液バッグ 2 1 からなる簡略な装置である。図 1 4 は、図 1 3 の装置に白血球除去ユニット 2 2 と白血球除去血液のための血液バッグ 2 3 を加えたものである。図 1 5 は、図 1 3 の装置にバフィーコートのための血液バッグ 2 4 を加えたものである。図 1 6 は、図 1 3 の装置に抗凝固剤等の添加剤のための血液バッグ 2 5 を加えたものである。図 1 7 は、図 1 3 の装置に抗凝固剤等の添加剤のための血液バッグ 2 5 とバフィーコートのための血液バッグ 2 4 を加えたものである。図 1 8 は、図 1 4 の装置に抗凝固剤等の添加剤のための血液バッグ 2 5 とバフィーコートのための血液バッグ 2 4 を加えたものである。図 1 9 は、図 1 8 の装置に更にウイルス除去バッグ用空気抜きバッグ 2 6 を加えたものである。図 2 0 は、図 1 8 の装置に加圧用ガスの入ったバッグ 2 7 を加えたものである。図 2 1 は、図 1 3 の装置において、ウイルス除去バッグ 1 の直前に白血球除去ユニット 2 2 を加えたものである。図 2 2 は、図 1 3 の装置において、ウイルス除去バッグ 1 にウイルス除去バッグから空気

を抜くための空気抜きバッグ 26 を加えたものである。また図 13 と図 22 に代表して示した輸液パイプを溶断する箇所 19 は、ウイルス除去バッグに血漿を導入した後に溶断等の方法で切り離した方が好ましい位置である。

本発明の他の態様においては、以下の工程 (1) ~ (5) を包含する、ウイルス含有懸濁液からウイルスを除去するための方法を提供する。

(1) 少なくとも 1 つのウイルス除去バッグを提供し；

(2) ウイルス含有懸濁液を該入口より該ウイルス除去バッグに導入し、第 1 コンパートメント (c) にウイルス含有懸濁液を収容し；

(3) 該ウイルス含有懸濁液を該ウイルス除去膜で濾過して、該ウイルス含有懸濁液からウイルスを除去し；

(4) ウイルス除去懸濁液である濾液を第 2 コンパートメント (d) に捕集し；そして

(5) 該ウイルス除去懸濁液を該出口より取り出す。

本発明のウイルス除去方法に用いるウイルス除去バッグは、上述した本発明のウイルス除去バッグであり、隔膜 (b) がシート状のものも袋状 (濾過バック) のものも使用することができる。

本発明のウイルス除去方法の工程 (2) においては、ウイルス含有懸濁液を入口よりウイルス除去バッグに導入し、第

1 コンパートメント(c)にウイルス含有懸濁液を収容する。次に工程(3)で、ウイルス含有懸濁液をウイルス除去膜で濾過して、ウイルス含有懸濁液からウイルスを除去し、工程(4)で、ウイルス除去懸濁液である濾液を第2コンパートメント(d)に捕集する。ウイルス含有懸濁液の濾過を行う方法に特に限定はないが、第1コンパートメント(c)に収容されているウイルス含有懸濁液に遠心力や圧力を加えることで、ウイルス除去膜によるウイルス含有懸濁液の濾過を促進することが好ましい。

第1コンパートメント(c)に収容されているウイルス含有懸濁液に遠心力を加える場合には、第1コンパートメント(c)内のウイルス含有懸濁液がウイルス除去膜を通過して、第2コンパートメント(d)内に濾液として移動するように遠心力を加える。即ち、このような方向に遠心力が加わるようにウイルス除去バッグを回転させる。第1コンパートメント(c)に加える遠心力は、使用する遠心機の大きさとウイルス除去バッグの強度によって決定すればよいが、5～70,000Gの範囲から選択するのが好ましい。ウイルス除去バッグに機能的バッグなどが連結している場合には、外部からの細菌の混入を防止するために、機能的バッグなどを切り離さずに一緒に遠心に付してもかまわない。また、遠心機のバッグ収納部分にウイルス除去バッグ以外の機能的バッグなどが納まらない場合には、ウイルス除去バッグと他の機能的バ

バッグとを連結しているチューブを加熱溶断して溶断部分を封止し、ウイルス除去バッグと必要な機能的バッグとのみで遠心操作を行っても良い。遠心操作時の温度は0～40℃が好ましく、5～35℃がより好ましい。この温度範囲内であれば、ウイルス含有懸濁液が血漿であっても、大きな変性を受けずに、高速で濾過を行うことができる。

図23は、遠心機のカップの中に挿入したウイルス除去バッグの一例を模式的に示す説明図であり、図中のウイルス除去バッグは図2と同様の構造を有するものである。ウイルス除去バッグ1はその上端を固定用フック29で固定され、固定用フック29は遠心機のカップに設置された固定用バー30に取り付けられている。このような方法をとることによって、遠心中のウイルス除去バッグの変形を抑え、正常な濾過が行えるようになる。図中の白い矢印31は遠心力のかかる方向を示し、濾過もこの方向に進行する。図24は、ウイルス除去バッグを遠心機のカップに固定するための固定用フックの一例を模式的に示す説明図である。図24に例示したフックを用いる際には、フック32の付いた押さえプレート33でウイルス除去バッグの上端部35を挟みこみ、固定ネジ33でウイルス除去バッグを固定する。

図25は、ウイルス除去バッグに遠心力をかけて濾過を行う方法の一例を模式的に示す説明図であり、図25(a)は、シート状の隔膜(b)を有するウイルス除去バッグに遠心力



を加えて濾過を促進するもうひとつの方法を示した説明図である。図 2 5 ( a ) においては、回転体 ( 遠心機のローターに相当 ) 3 6 および / または回転体 3 7 にウイルス除去バッグを図のように固定し、回転体を図の黒い矢印方向に回転させると図中の白い矢印 3 1 の方向に遠心力が働いて濾過が促進される。ウイルス除去バッグは回転体 3 6 と回転体 3 7 のいずれかまたは両方に固定する。このときウイルス除去バッグが固定されていない方の回転体はウイルス除去バッグが回転中に落下するのを防止する。また、回転中にウイルス除去バッグの落下する恐れが少ないときは、回転体はいずれか一方のみの使用でもかまわない。2 つの回転体のいずれか一方のみを使用する方法の一例を図 2 5 ( b ) と図 2 5 ( c ) に示した。図 2 5 ( b ) は回転体の外側にウイルス除去バッグを固定する方法であり、図 2 5 ( c ) は回転体の内側にウイルス除去バッグを固定する方法である。ウイルス除去バッグを回転体に固定するには、ねじ止めで固定する方法、バッグを覆うように回転体にベルトを巻きつけて固定する方法、回転体の一部にバッグを挿入できる部分を予め設けておく方法など、公知の方法を用いればよい。また、回転体にまきつけるウイルス除去バッグの全長に特に限定はなく、ウイルス除去バッグの全長が回転体の円周とほぼ等しくてもかまわない。回転体の円周とほぼ等しい長さのウイルス除去バッグを遠心に付す方法を図 2 5 ( d ) に模式的に示した。ウイルス除去

バッグの全長が回転体の円周を超える場合には、バッグが重なった状態で取り付けることも可能である。また、回転体にはウイルス除去バッグを同時に複数取り付けることも可能であり、一度に大量の処理を行うためにこのような方法を採用することが好ましい。

シート状の隔膜を有するウイルス除去バッグに遠心力を加えて濾過する場合の別の方法を図 26 に示した。図 26 は、遠心機のカップの中に挿入したウイルス除去バッグの一例を模式的に示す説明図であり、ウイルス除去バッグは図 1 の構造を有するものである。図中、遠心カップ 28 にはウイルス除去バッグを装填するための補助ポット 38 が設けられており、ウイルス除去バッグは隔膜 (b) を袋状ケーシング (a) に固定するために設けたつばの部分 (図 8 (b) を参照) が図 26 のように補助ポット 38 に固定される。こうすることによって遠心力でバッグ全体が遠心方向に動いてしまうのを抑える。この状態で遠心機を回転させると、図中の白い矢印 31 の方向に遠心力が働き、濾過が促進される。

第 1 コンパートメント (c) に收容されているウイルス含有懸濁液に圧力を加える場合には、第 1 コンパートメント

(c) 内のウイルス含有懸濁液がウイルス除去膜を通過して、第 2 コンパートメント (d) 内に濾液として移動するように圧力を加える。この方法は、濾過バッグを有するウイルス除去バッグに対して特に好適な方法である。第 1 コンパートメ

ント（c）に加える圧力は、隔膜（b）や濾過バッグの耐圧性に基づいて適当な値を選択すればよいが、本発明のウイルス除去バッグを用いる場合、膜面にかかる圧力として $0.05 \sim 100 \text{ kg/cm}^2$ の範囲で濾過を行うことが好ましい。圧力のかけ方としては、ウイルス除去バッグそのものをロール式圧縮機またはプレート式圧縮機を使用して圧縮し、第2コンパートメント（d）に濾液であるウイルス除去懸濁液を捕集する方法、濾過バッグ内にウイルス含有懸濁液を導入したあと、加圧用のガスを封入したバッグを加圧し、濾過バッグ内部に圧力をかけて濾過する方法等が挙げられる。

図27は、ロール式圧縮機によってウイルス除去バッグに圧力をかけて濾過を行う方法の一例を模式的に示す説明図である。図27においては、ロール式圧縮機のロール部分39が少しずつ回転しながらウイルス除去バッグ1内の濾過バッグ7を押しつぶすことで圧力をかける。濾過されたウイルス含有懸濁液は第2コンパートメント（d）に溜まっていく。また入口5に相当するチューブの先端に設けたピンチコック40は、濾過と反対方向にウイルス含有懸濁液が逆流するのを防止する。この部分はピンチコックを使う代わりに溶断して封止しても良い。

図28は、プレート式圧縮機によってウイルス除去バッグに圧力をかけて濾過を行う方法の一例を示す説明図である。図28において、プレート式圧縮機のプレート部分41は、

二つのプレートが少しずつ間隔を狭めながら濾過バッグ 7 を押しつぶして圧力をかけていく。濾過されたウイルス含有懸濁液は第 2 コンパートメント (d) に溜まっていく。

図 2 9 は加圧用のガス収容バッグを利用してウイルス除去バッグに圧力をかけて濾過を行う方法の一例を示す説明図である。図 2 9 では、加圧用のガス収容バッグ 2 7 には空気、窒素、アルゴン等の活性の小さいガスが封入されている。ガス収容バッグ 2 7 をプレート式圧縮機のプレート部分 4 1 で圧縮し、ガス収容バッグ中のガスを濾過バッグ 7 に送り込んで加圧する。濾過されたウイルス含有懸濁液は第 2 コンパートメント (d) に溜まっていく。

いずれの方法の場合も、加圧操作時の温度は 0 ~ 4 0 ℃ が好ましく、5 ~ 3 5 ℃ がより好ましい。この温度範囲であれば、ウイルス含有懸濁液が血漿であっても、大きな変性を受けることなく、ウイルス除去膜による濾過も早い速度で行われる。

濾液であるウイルス除去懸濁液は第 2 コンパートメント (d) に捕集されるので、工程 (5) においては、ウイルス除去懸濁液を第 2 コンパートメント (d) に連通する出口より取り出す。ウイルス除去懸濁液は出口を開口してそこから取り出せばよい。

本発明のウイルス除去方法に用いるウイルス含有懸濁液に特に限定はなく、ウイルスを含有する培養液や、ウイルスを

含有している危険性のある血液や血漿などの体液などが挙げられる。本発明で使用するウイルス含有懸濁液としては、ヒトまたは動物の血液や血漿が好ましい。本発明において「血漿」とは、血液中の成分であり、血液から赤血球、白血球、血小板などの血球成分を除いたものを意味する。例えば、採血された全血を遠心分離によって分離した上澄み部分や、成分献血装置で得られる血漿成分などが本発明で用いる血漿である。ただし、本発明においてウイルス含有懸濁液として用いる血漿は、血球成分が10%以内の割合で混入していてもかまわない。

本発明に用いる血漿は、凍結処理を施されたことのない血漿であることが好ましい。血液製剤として製造される血漿は、通常は採血後数時間以内に凍結されるが、凍結された後の血漿を再び融解して濾過を行うと濾過特性が変化して目詰まり等が起こりやすくなる場合がある。ここで凍結処理とは、血漿を低温で保持し、液状から固形状へと変化させること、またはそのような温度履歴を少なくとも一回与えることである。凍結処理を施されたことのない血漿を用いて本発明のウイルス除去を実施することによって、短時間で実用的な血漿の処理量を実現することができる。

更に本発明で使用する血漿は、白血球除去血漿であることが好ましい。白血球除去血漿とは、白血球除去工程を経た血漿であり、白血球を除去する前の血漿と比べて、白血球濃度

が 1 / 1 0 以下、好ましくは 1 / 1 0 0 以下になった血漿である。白血球除去工程を経た血漿は、血漿中に残存する白血球や夾雑物等の濾過妨害物質が除去されているので、安定なウイルス除去が容易になる。白血球除去血漿を得るための白血球除去方法に特に限定はなく、全血、血漿または血漿を含む成分を白血球除去フィルターで濾過すればよい。採血後の全血を直接白血球除去に付す場合には、採血後の全血を遠心分離にかけて血漿成分を取り出して白血球除去に付す場合と、成分献血によって得られる血漿を白血球除去に付す場合などが挙げられる。上述のような白血球除去方法によっても濾過妨害物質が十分に除去されず、ウイルス除去に支障をきたす場合には、本発明のウイルス除去方法を実施する前に、吸着剤による吸着やマイクロフィルターによる膜濾過などを行ってもよい。

ウイルス除去に使用するウイルス除去バッグの第 2 コンパートメント (d) が、ウイルス含有懸濁液をウイルス除去膜に透過させることで得られる濾液の全量を収容するのに十分な容量を有していることが好ましく、本発明のウイルス除去方法においては、工程 (4) でウイルス含有懸濁液を濾過して得られる濾液の全量を第 2 コンパートメント (d) に捕集した後に、工程 (5) を実施することが好ましい。ウイルス含有懸濁液を濾過して得られる濾液の全量を第 2 コンパートメント (d) に捕集することによって、濾過の途中で濾液が

第1コンパートメント(c)に逆流してウイルス除去が不完全になることがない。また、濾過工程の途中でウイルス除去懸濁液である濾液を回収したり、濾液を捕集するためのバッグを別途、輸液パイプ等によってウイルス除去バッグに連結させる必要がないので操作が簡便となる。

本発明の更なる態様においては、以下の工程(1)～(7)を包含する、ウイルス除去血漿を得るための方法を提供する。

(1) 血漿と血球を包含し、ウイルスを含有する疑いのある全血を採取し、全血から血漿を分離採取するための血漿採取手段(i)、

少なくとも1つのウイルス除去バッグ(ii)、及び

ウイルスを除去した血漿を回収するための血漿回収手段(iii)を包含し、該血漿採取手段(i)は該ウイルス除去バッグ(ii)に無菌的且つ液密的に接続し、該ウイルス除去バッグ(ii)は該血漿回収手段(iii)に無菌的且つ液密的に接続する、閉鎖系であるウイルス除去システムを提供し；

(2) 該血漿採取手段(i)に献血者から全血を採取し；

(3) 採取した全血から遠心分離によって血漿を分離し；

(4) 分離した血漿を、該血漿採取手段(i)から少なくとも1つのウイルス除去バッグ(ii)に導入し、該ウイルス除去バッグ(ii)の第1コンパートメント(c)に分離血漿を收容し；

(5) 該分離血漿を該ウイルス除去バッグ(ii)のウイルス

除去膜で濾過して、該分離血漿からウイルスを除去し；

(6) ウイルス除去血漿である濾液を該ウイルス除去バッグ(ii)の第2コンパートメント(d)に捕集し；そして

(7) ウイルス除去血漿を該ウイルス除去バッグ(ii)より取出し、該血漿回収手段(iii)に回収することを包含する方法。

本発明のウイルス除去血漿を得るための方法においては、初めに、血漿と血球を包含し、ウイルスを含有する疑いのある全血を採取し、全血から血漿を分離採取するための血漿採取手段(i)、少なくとも1つのウイルス除去バッグ(ii)、及びウイルスを除去した血漿を回収するための血漿回収手段(iii)を包含し、該血漿採取手段(i)は該ウイルス除去バッグ(ii)に無菌的且つ液密的に接続し、該ウイルス除去バッグ(ii)は該血漿回収手段(iii)に無菌的且つ液密的に接続する、閉鎖系であるウイルス除去システムを提供する。本発明で使用するウイルス除去システムとは、従来から血漿を得るために用いられている血液成分を採取するためのマルチバッグシステムに本発明のウイルス除去バッグを加えたものであり、上述した血漿処理のためのマルチバッグウイルス除去システムを用いることができる。具体例としては、図13～図22に模式図を示したシステムが挙げられる。尚、これらの図面においては、ウイルス除去バッグの上流側に位置する機能的バッグなどが血漿採取手段(i)を構成し、ウイルス除去バッグの下流



側に位置する機能的バッグなどが血漿回収手段(iii)を構成する。本発明のウイルス除去バッグはそれ1つで血漿のウイルス除去が可能であるため、これまでに行われてきた献血による採血から血液製剤や輸血用血漿を製造するプロセスに大きな変更を加えることなく、血漿からのウイルス除去が可能となる。

本発明の方法の工程(2)においては、ウイルス除去システムの血漿採取手段(i)に献血者から全血を採取し、そして工程(3)においては、採取した全血から遠心分離によって血漿を分離する。全血の採取および血漿の分離は、従来から採用されている方法で行えばよい。

次に、工程(4)～(6)において、ウイルス除去バッグ(ii)を用いて、分離した血漿からウイルスを除去する。ウイルスの除去は、上述した本発明のウイルス除去方法で行えばよい。具体的には、分離した血漿を、該血漿採取手段(i)から少なくとも1つのウイルス除去バッグ(ii)に導入し、該ウイルス除去バッグ(ii)の第1コンパートメント(c)に分離血漿を収容し；

該分離血漿を該ウイルス除去バッグ(ii)のウイルス除去膜で濾過して、該分離血漿からウイルスを除去し；

ウイルス除去血漿である濾液を該ウイルス除去バッグ(ii)の第2コンパートメント(d)に捕集する。

血液が献血等で採血されてから血漿をウイルス除去工程に

付すまでの時間については、血漿の変性を避けるためにできるだけ短いことが好ましく、20～40℃の温度範囲においては10時間以内、好ましくは6時間以内、10～20℃においては24時間以内にウイルス除去を行うのが好ましい。

そして、工程（7）においては、ウイルス除去血漿を該ウイルス除去バッグ（ii）より取出し、該血漿回収手段（iii）に回収する。回収した血漿はそのまま血漿製剤の製造や輸血などに使用することもできるが、凍結保存してもかまわない。

ウイルス除去システムに含まれるウイルス除去バッグの第2コンパートメント（d）が、血漿をウイルス除去膜に透過させることで得られる濾液の全量を收容するのに十分な容量を有していることが好ましく、本発明のウイルス除去血漿を得るための方法においては、工程（6）で血漿を濾過して得られる濾液の全量を第2コンパートメント（d）に捕集した後に、工程（7）を実施することが好ましい。血漿を濾過して得られる濾液の全量を第2コンパートメント（d）に捕集することによって、濾過の途中で濾液が第1コンパートメント（c）に逆流して血漿のウイルス除去が不完全になることがない。また、濾過工程の途中でウイルス除去血漿である濾液を回収したり、濾液を捕集するためのバッグを別途、輸液パイプ等によってウイルス除去バッグに連結させる必要がないので操作が簡便となり、無菌状態を壊す可能性が低くなる。

本発明の更なる他の態様においては、上記のウイルス除去

血漿を得るための方法で得られたヒトまたは動物の血漿を提供する。本発明の方法で得られた血漿は、ウィンドウ期のウイルスや検査対象外のウイルスを含む全てのウイルスが除去されているため、血漿製剤の原料や輸血用血漿として好適である。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例及び参考例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明は何らこれに限定されるものではない。

以下の実施例及び参考例において、フィルターやウイルス除去バッグの物性などは、以下の方法で評価した。

〔フィルターの平均孔径〕

フィルターの平均孔径は、ASTMF 316-86およびE 128-61に準拠し、以下の方法で測定した。直径25mmに打ち抜いたフィルターをセルにセットし、そこに充填液としてパーフルオロカーボンクーラント（日本国、住友スリーエム株式会社製のFX3250）を注入した。フィルターの片側をエアーでゆっくりと加圧し、フィルターのガス透過側に設置したフローメータが毎分2.5mlとなるところの圧力P（Pa）を読み取った。圧力Pを用いて、次の式（1）から平均孔径を算出した。

$$\text{平均孔径} (\mu\text{m}) = 34,320 / P \quad (1)$$

〔ウシ下痢症ウイルスの対数除去率〕

初めに5%馬血清を含むダルベッコMEM培地（日本国、日本生物医葯研究所製）で培養したMDBK細胞にウシ下痢症ウイルスを感染させ、培養上清を分取して膜で濾過し、濾液を

得た。濾過は圧力が 0.1 MPa、温度が 25℃の条件下で実施し、膜を透過した液は 2 ml ずつ、10 回に分けて採取した。採取した透過液のフラクションから 1 ml ずつをサンプリングし、それらを混合して濾液とした。濾過前の原液と濾液をそれぞれ MDBK 細胞に加えて培養し、TCID<sub>50</sub>法に基づき、次の式で表される対数除去率を算出した。

$$\text{対数除去率} = -\log_{10} \left( \frac{\text{濾過後の透過液中のウイルス濃度}}{\text{濾過前の原液中のウイルス濃度}} \right) \quad (2)$$

[ウイルス除去バッグの第 2 コンパートメント (d) の容量]

ウイルス除去バッグの第 2 コンパートメント (d) の容量は以下の方法で測定した。出口と第 2 コンパートメント (d) との接点をピンチコックで挟み込み、第 2 コンパートメント (d) に純水を入れた。次にウイルス除去バッグを倒れないように静置させるか、あるいはウイルス除去バッグを吊り下げた状態で、図 7 の斜線部に対応する部分に含まれる純水の量を測定した。

[ラテックス粒子の透過率]

1 wt % のスチレン系ラテックスの水性懸濁液 (ラテックスの平均粒子径: 120 nm) (日本国、旭化成 (株) 製) 100 ml を、ウイルス除去システムの全血収容のための血液バッグに導入した。ラテックス懸濁液の全量をウイルス除

去バッグの第1コンパートメント(c)に導入し、遠心機(8100型)(日本国、株式会社久保田製作所製)を用い、25℃、1000Gの条件下で15分間回転させた。遠心によってウイルス除去バッグの第2コンパートメント(d)に得られた濾液に含まれるラテックス粒子の粒度分布を粒度分布計(UPA150粒度分析計、Model 9230)(米国、マイクロトラップ社製)で測定した。

#### 実施例 1

ポリフッ化ビニリデン樹脂(結晶融点173℃)(日本国、ソルベイソレクシス株式会社製のSOLEF1012)40wt%、フタル酸ジシクロヘキシル(工業品)(日本国、大阪有機工業(株)製)60wt%からなる混合物をプラストミル(日本国、東洋精機社製のラボプラストミルC型)を用いて200℃で熔融混合し、その後、30℃以下になるまで冷却して樹脂のバルクを得た。得られた樹脂のバルクを200℃、10MPaの条件で加熱プレスし、更に10MPaの圧力で冷却プレスし、樹脂シートを得た。次に、イソプロピルアルコール(特級試薬)(日本国、和光純薬(株)製)を用いて樹脂シートに含まれるフタル酸ジシクロヘキシルを抽出除去し、微多孔膜Aを得た。微多孔膜Aの平均孔径は83nm、厚みは40μmであった。

ポリフッ化ビニリデン樹脂25wt%、フタル酸ジエチル

ヘキシル 75 wt % からなる混合物を原料として用いる以外は、微多孔膜 A と同様に微多孔膜 B を製造した。微多孔膜 B の平均孔径は 123 nm、厚みは 42  $\mu$ m であった。

微多孔膜 A および微多孔膜 B のそれぞれに対し親水化処理を行った。窒素雰囲気下で微多孔膜に  $\text{Co}^{60}$  の  $\gamma$  線を 100 kGy 照射した。次にヒドロキシエチルメタクリレート（1 級試薬）（日本国、和光純薬（株）製）及びポリエチレングリコールジアクリレート（米国、Aldrich 社製）をその濃度がそれぞれ 10 wt % と 1 wt % となるように 1-ブタノールに溶解させた溶液を親水性化合物溶液として用いた。親水性化合物溶液に  $\gamma$  線照射微多孔膜を浸漬し、40℃で 2 時間反応させた。反応液から微多孔膜を取り出し、エタノールによる洗浄及び乾燥を行なった。さらに、乾燥した微多孔膜をオートクレーブを用いて 121℃の熱水浸漬処理を 20 分行い、親水化した微多孔膜 A および B を得た。

親水化した微多孔膜 A および B を、ウイルス含有懸濁液の流れ方向に見て、微多孔膜 B と微多孔膜 A をこの順番で積層し、複合膜とした。この複合膜のウシ下痢症ウイルスの対数除去率を測定したところ、3.1 であった。

上記で得た複合膜の上下をポリエステル製不織布（目付け：50 g/m<sup>2</sup>）（日本国、旭化成（株）製）ではさみこみ、20 cm 角の大きさとし、その周辺部（図 5 中の 11 に相当する部分）をシール幅を約 2 mm としてヒートシールに

よって融着させて複合フィルターを得た。得られた複合フィルターにおいては、微多孔膜 B がプレフィルターであり、微多孔膜 A がウイルス除去フィルターである。

得れた複合フィルターを 11 cm 角に裁断したものを 2 枚用意し、微多孔膜 B が内側になるようにそれらを重ねて図 6 (a) の形にヒートシールし、各辺 11 cm の袋状の濾過バッグを製造した。このときのシール幅は約 4 mm とした。この濾過バッグを 13 cm × 20 cm の大きさの可とう性の軟質ポリ塩化ビニル製の袋状ケーシング (a) (既に出口となるチューブが設けられている) の内部に収納し、ポリ塩化ビニル製チューブを入口となるように濾過バッグに差し込んだ状態で、図 9 (b) の形にヒートシールし、袋状の隔膜 (b) (濾過バッグ) を包含するウイルス除去バッグを得た。得られウイルス除去バッグにおいては、濾過バッグの膜状の囲繞壁全体が、袋状ケーシング (a) の内部空間が入口に連通する第 1 コンパートメント (c) と、袋状ケーシング (a) の内部空間からフィルターバッグ部分を除いた空間部分であり、出口に連通する第 2 コンパートメント (d) とに分けている。ウイルス除去バッグの第 2 コンパートメント (d) の容量を測定したところ、180 cm<sup>3</sup>であった。

濾過バッグの入口にチューブを取り付け、全血収容のための血液バッグ (内容量 200 ml) に連結した。また出口にもチューブを取り付け、濾過後の血漿を収容するための血液



バッグ（内容量 200 ml）を連結し、図 13 に模式的に示したマルチバッグウイルス除去システムを製造した。なお、血液バッグとウイルス除去バッグとを連結する前に、第 2 コンパートメント（d）内の空気は抜いておいた。このウイルス除去システムに対して、121℃で20分間の蒸気滅菌処理を行ない、閉鎖系であるマルチバッグウイルス除去システムを得た。

上記で得られた、図 13 に示したマルチバッグウイルス除去システムを用いてウイルス除去血漿の調製を行った。

初めに献血者から200 mlの全血を血液バッグ20に採取し、ウイルス除去バッグの連結したシステム全体を遠心機（himac CR7B3型）（日本国、日立製作所製）のカップに装填し、4000 Gの遠心力で10分間回転させ、血漿成分である上澄み相と血球成分である沈殿相に分離した。このとき連結血液バッグとウイルス除去バッグに破損は見られなかった。得られた約100 mlの血漿成分を、血球成分が混じらないように慎重にウイルス除去バッグの第1コンパートメント（c）（濾過バッグ）内に導入した。ここで全血収容のための血液バッグ20をウイルス除去バッグ1に連結しているチューブを、溶断箇所19で溶断して切り離した。その結果、システムはウイルス除去バッグ1と濾過後の血漿収容のための血液バッグ21から構成されるものとなった。更に、ウイルス除去バッグ1の第2コンパートメント（d）

に連通する出口に連結しているチューブをピンチコックで挟みこみ、濾過後の血漿の全量が第 2 コンパートメント (d) 内に捕集されるようにした。図 2 3 のようにウイルス除去システムを改良した遠心機のカップに納めた。具体的には、遠心機のカップ内に固定用バー 3 0 を設置し、ウイルス除去バッグ 1 の上端には図 2 4 に示した固定用フック (図 2 3 の固定用フック 2 9) を設置し、固定用フック 2 9 でウイルス除去バッグ 1 を遠心機のカップに固定した。このとき、血漿収容のための血液バッグ 2 1 はカップの底に収めた。この状態で遠心機 (8 1 0 0 型) (日本国、株式会社久保田製作所製) に遠心機のカップを装填し、25℃、1000G の条件下で 30 分間回転させた。この操作により濾過バッグ内の血漿は濾過され、濾過後の血漿の全量がウイルス除去バッグの第 2 コンパートメント (d) 内に捕集された。その後、濾過した血漿の量を測定し、次の式から回収率を求めたところ、95% であった。

回収率 (%) = [ (第 2 コンパートメント (d) に捕集された濾過後の血漿量 (g)) / (第 1 コンパートメントに導入した血漿量 ((g)) ] × 100

なお、遠心操作後の血液バッグとウイルス除去バッグに破壊は見られなかった。

上記から明かなように、本発明のウイルス除去バッグを用いて血漿のウイルス除去を行うと、無菌室を使うことなく、

また膜の目詰まりも起こることなく、一連の操作で無菌的に必要な血漿処理量を達成することができる。

更に、上述と同様のウイルス除去システムのラテックス粒子の透過率を測定した。ラテックス粒子透過率は検出限界以下であり、ウイルスのような平均粒子径が120nmの粒子の透過は、本発明によるウイルス除去バッグによって阻止されることが確認された。

## 実施例 2

実施例 1 と同様に閉鎖系であるウイルス除去バッグを製造し、それを用いて図 2 1 に示したマルチバッグウイルス除去システムを製造した。白血球除去バッグユニット 2 2 としては日本国、旭メディカル（株）製の白血球除去バッグ（商品名「セパセル」）を用いた。

実施例 1 と同様に全血から血漿を分離し、分離した血漿を白血球除去ユニット 2 2 を通過させて、血漿から白血球を除去した。白血球除去血漿をウイルス除去バッグ 1 の第 1 コンパートメント（c）（濾過バッグ）に導入し、実施例 1 と同様にウイルス除去を行った。濾過した血漿の回収率は 97% であり、白血球除去工程を行わなかった実施例 1 よりも高い回収率が達成された。なお、遠心操作後の血液バッグとウイルス除去バッグに破損は見られなかった。

本実施例においては、マルチバッグウイルス除去システム

に白血球除去ユニットが含まれているものの、全血を遠心分離によって血球成分と血漿成分とに分離する際に血液バッグやウイルス除去バッグに破損は見られなかった。

### 実施例 3

親水性化合物を付加させる微多孔膜としてポリエチレン製の微多孔膜(平均孔径: 65 nm、膜厚: 20  $\mu$ m)(日本国、旭化成(株)製)を用い、ヒドロキシエチルメタクリレート(1級試薬)(日本国、和光純薬(株)製)を50 wt%となるようにメタノールに溶解させた溶液を親水性化合物溶液とし、反応温度を40℃、反応時間を15分とする以外は、実施例1と同様に親水性微多孔膜を製造した。この膜の平均孔径は58 nmであった。

上述の親水性微多孔膜を微多孔膜Aの代わりに用いる以外は実施例1と同様に複合フィルターを作成した。作製した複合フィルターのウシ下痢症ウイルスの対数除去率は3.9であった。

作製した複合フィルターを用いて実施例1と同様に濾過バッグを製造した。この濾過バッグを用いる以外は実施例1と同様にウイルス除去バッグを製造し、製造したウイルス除去バッグを用いて実施例1と同様にマルチバッグウイルス除去システムを製造した。

このマルチバッグウイルス除去システムを用いて実施例1

と同様に血漿のウイルス除去を行ったところ、濾過した血漿の回収率は92%であり、ラテックス粒子透過率は検出限界以下であった。

ポリエチレン製の多孔質膜を親水化したウイルス除去フィルターも本発明のウイルス除去バッグの製造に用いることができる。

#### 実施例 4

付加させる親水性化合物をヒドロキシプロピルアクリレートとする以外は、実施例3と同様にウイルス除去フィルター作成した。作製した複合フィルターの平均孔径は52nmであり、ウシ下痢症ウイルスの対数除去率は3.9であった。

作製した複合フィルターを用いて実施例1と同様に濾過バッグを製造した。この濾過バッグを用いる以外は実施例1と同様にウイルス除去バッグを製造し、製造したウイルス除去バッグを用いて実施例1と同様にマルチバッグウイルス除去システムを製造した。

このマルチバッグウイルス除去システムを用いて実施例1と同様に血漿のウイルス除去を行ったところ、濾過した血漿の回収率は94%であり、ラテックス粒子透過率は検出限界以下であった。

ポリエチレン製の多孔質膜をヒドロキシプロピルアクリレートを用いて親水化したウイルス除去フィルターも本発明の

ウイルス除去バッグの製造に用いることができる。

#### 実施例 5

濾過バッグの中にスポンジ状吸着材（ $80 \times 80 \times 10$  mmのメラミンフォーム）（日本国、アライ化成製）を挿入する以外は、実施例 1 と同様にウイルス除去バッグを製造した。

スポンジ状吸着材の空気を抜くためのバッグ（空気抜きバッグ 26）を濾過バッグに連結させる以外は、実施例 1 と同様にマルチバッグウイルス除去システムを製造し、図 22 に示したマルチバッグウイルス除去システムを得た。空気抜きバッグ 26 には空気は入っておらず、ウイルス除去バッグの第 1 コンパートメント（c）（濾過バッグ）に血漿を導入するときに、濾過バッグ内の空気を空気抜きバッグに移送した。具体的には、実施例 1 と同様に全血から血漿を分離して濾過バッグに導入したが、このときスポンジ状吸着材に含まれていた空気は血漿の導入とともに空気抜きバッグへ移送された。また第 2 コンパートメント（d）内部の空気は予め抜いた状態とした。濾過バッグの血漿導入用チューブと空気抜きバッグに連結しているチューブをいずれも溶断箇所 19 で溶断して封止し、第 2 コンパートメント（d）に連結しているチューブをピンチコックで挟み込んでから、ロール式圧縮機にて 30 分間かけて少しずつ濾過を行い、第 2 コンパートメント（d）に濾過後の血漿を捕集した。このときの状態を図 27

に模式的に示した。この操作により濾過バッグ内の血漿を濾過し、濾過後の血漿の全量を第2コンパートメント(d)内に捕集した。

濾過後の血漿の回収率は92%であった。また、ラテックス粒子の透過率を測定したところ、検出限界以下であった。

このように、本発明においては、ローラー式圧縮機で圧力を加えることで濾過の促進を行うこともできる。

#### 実施例 6

ローラー式圧縮機の代わりにプレート式圧縮機を用いる以外は実施例5と同様に血漿のウイルス除去を行った。具体的には、プレート式圧縮機を用い、30分間かけて少しずつ濾過を行い、ウイルス除去バッグの第2コンパートメント(d)に濾過後の血漿を捕集した。このときの状態を図28に模式的に示した。この操作により濾過バッグ内の血漿を濾過し、濾過後の血漿の全量を第2コンパートメント(d)内に捕集した。

濾過後の血漿の回収率は94%であった。また、ラテックス粒子の透過率を測定したところ、検出限界以下であった。

このように、本発明においては、プレート式圧縮機で圧力を加えることで濾過の促進を行うこともできる。

#### 実施例 7

厚み 0.4 mm の軟質ポリ塩化ビニルシートを高さ 1.5 cm、縦 20 cm、横 10 cm の受け皿状に加工したものを 2 つ作成した。このとき受け皿の周囲には幅 1 cm の固定用つばがでるようにした。更に受け皿の 1 つには入口となるチューブを、もう一方には出口となるチューブをエポキシ樹脂製接着剤で取り付けた。実施例 1 で作製した複合フィルターを隔膜 (B) として使い、2 つの受け皿状シートの上に挟みこみ、固定用つばの部分をヒートシールで固定してウイルス除去バッグとした。得られたウイルス除去バッグの断面図を図 30 に示した。ここで符号 42 は固定用つばを示し、受け皿状シート的一方は第 1 コンパートメント (c) (図中の 3) であり、もう一方は第 2 コンパートメント (d) (図中の 4) である。

直径 20 cm の円筒上ローターの外周にこのウイルス除去バッグを巻きつけ、更にウイルス除去バッグをローターにねじで固定した。このときの状態を図 25 (b) に模式的に示した。ウイルス除去バッグの第 1 コンパートメント (c) に実施例 1 で用いた血漿約 100 ml を導入し、温度 25℃、1000 G の条件下で 30 分間回転させた。この操作により第 1 コンパートメント (c) の血漿は濾過され、濾過後の血漿の全量が第 2 コンパートメント (d) 内に捕集された。濾過された血漿の回収率は 90% であった。

シート状の隔膜 (b) を有するウイルス除去バッグを用い



ても、ウイルス除去血漿を高い回収率で得ることができる。

#### 参考例 1

ウイルス除去フィルターとプレフィルターフィルターを用いずに、ポリエステル製不織布（日本国、旭化成（株）製）のみで実施例 1 と同様に濾過バッグを作製した。更に、この濾過バッグを使って実施例 1 と同様にウイルス除去バッグを作製した。濾過バッグに用いた濾過材は日本国特開平 7 - 2 6 7 8 7 1 号公報に開示されている白血球除去フィルターに相当する。

作製したウイルス除去バッグのラテックス粒子透過率を測定したところ、第 1 コンパートメント（c）に導入したラテックス懸濁液に対して、体積分率で 7 8 % 相当の粒子が第 2 コンパートメント（d）に移動していた。従って、不織布からなるフィルターでは、平均粒子径 1 2 0 n m の粒子の透過を阻止することができなかった。

#### 参考例 2

ウイルス除去バッグの代わりに図 3 1 に示したケース（直径 3 c m、長さ 1 3 c m の硬質ポリスルホン製円筒ケース）を用いる以外は、実施例 1 と同様にマルチバッグウイルス除去システムを製造した。このケースは中空繊維フィルターモジュールを模倣したものである。

全血収容のための血液バッグに全血を導入し、実施例 1 と同じ条件で遠心分離を行ったところ、血液バッグは破れ等の深刻な破損はないものの、円筒ケースが血液バッグにあたった部分は血液バッグの表面に傷が付くなど好ましい状況ではなかった。

#### 実施例 8

濾過バッグの下端を図 10 (a) のように内径が漸減している形状とした以外は、実施例 1 と同様にマルチバッグウイルス除去システムを製造した。濾過バッグの形状については図 3 2 に示した。

製造したマルチバッグウイルス除去システムを用い、血漿を濾過する際の遠心力を 1 0 0 0 G から 5 0 0 G に変更する以外は実施例 1 と同様に血漿のウイルス除去を行った。その結果、濾過後の血漿の回収率は 6 5 % であった。

このように、濾過バッグの内径が濾過バッグ内のウイルス含有懸濁液の流れ方向に見て、濾過バッグの前端部に向かって漸減していると、遠心力を半分に落しても 6 割以上の回収率を保持することができる。

#### 実施例 9

血漿を濾過する際の遠心力を 1 0 0 0 G から 5 0 0 G に変更する以外は実施例 1 と同様に血漿のウイルス除去を行った。

その結果、濾過後の血漿の回収率は45%であった。濾過バッグ内径を濾過方向に向かって漸減させない場合、遠心力を半分に落とす回収率が低下することがわかる。

### 参考例 3

実施例 1 で使用した軟質ポリ塩化ビニル製の袋状ケーシング (a) の大きさを  $13\text{ cm} \times 13\text{ cm}$  とする以外は、実施例 1 と同様にウイルス除去バッグを作製した。作製したウイルス除去バッグの第 2 コンパートメント (d) の容量は  $52\text{ cm}^3$  であった。

このウイルス除去バッグを用いる以外は実施例 1 と同様にマルチバッグウイルス除去システムを製造し、実施例 1 と同様に血漿のウイルス除去を行った。その結果、濾過後の血漿の回収率は41%であり、多くの血漿が濾過されずに濾過バッグ内に残ってしまった。

### 産業上の利用可能性

本発明のウイルス除去バッグを用いてウイルス含有懸濁液からウイルスを除去すると、ウイルス除去懸濁液である濾液はウイルス除去バッグの内部に捕集されるため、濾液を受けのための容器を別途設ける必要がない。そのためウイルス除去バッグの構造は簡便であり、単純な操作でウイルス除去を行うことができる。更に本発明のウイルス除去バッグは、従来から使用されている血液処理のためのマルチバッグシステムに加えてウイルス除去システムを製造することも容易であり、このようなシステムを用いて血漿のウイルス除去を行うと、複雑な無菌操作を行ったり、大掛かりな装置を用いることなく、血漿から容易にウィンドウ期のウイルスや検査対象外のウイルスを含む全てのウイルスを除去することが可能となる。従って、ウイルス感染の危険性が極めて低い輸血用血漿を簡便且つ低コストで調製することが可能となる。

## 請 求 の 範 囲

1. ウイルス含有懸濁液のための少なくとも1つの入口及びウイルス除去懸濁液のための少なくとも1つの出口を有する袋状ケーシング（a）、並びに

該袋状ケーシング（a）の内部に確実に保持され、該袋状ケーシング（a）の内部空間を、該入口に連通する第1コンパートメント（c）と該出口に連通する第2コンパートメント（d）に分ける隔膜（b）

を包含する、ウイルス含有懸濁液からウイルスを除去するためのウイルス除去バッグであって、

該隔膜（b）の少なくとも一部はウイルス除去膜により構成されており、濾過によってウイルス含有懸濁液からウイルスを除去し、ウイルス除去懸濁液である濾液が得られるようになっており、

該第1コンパートメント（c）は、該入口より導入したウイルス含有懸濁液を収容し、該第2コンパートメント（d）は、該ウイルス含有懸濁液を該ウイルス除去膜で濾過して得られる濾液を捕集するようになっている。

2. 該隔膜（b）が濾過バッグの膜状の囲繞壁全体の形で設けられており、

該濾過バッグは該袋状ケーシング（a）の内部に確実に保

持されていて、該濾過バッグの膜状の囲繞壁全体により、該袋状ケーシング（a）の内部空間が該入口に連通する第1コンパートメント（c）と、該袋状ケーシング（a）の内部空間からフィルターバッグ部分を除いた空間部分であり、該出口に連通する第2コンパートメント（d）とに分けており、

該濾過バッグの囲繞壁の少なくとも一部はウイルス除去膜により構成されていて、濾過によってウイルス含有懸濁液からウイルスを除去するようになっている、  
ことを特徴とする、請求項1に記載のウイルス除去バッグ。

3. 該濾過バッグの内径が、該濾過バッグ内のウイルス含有懸濁液の流れ方向に見て、該濾過バッグの前端部に向かって漸減しており、内径の漸減は、該濾過バッグの後端部または後端部と前端部との間から開始することを特徴とする、請求項2に記載のウイルス除去バッグ。

4. 該ウイルス除去膜が、ウイルス含有懸濁液の流れ方向に見て、少なくとも1つのプレフィルターと少なくとも1つのウイルス除去フィルターをこの順番で積層してなる複合フィルターであり、該複合フィルターの少なくとも1つの端部の型に不織布が更に設けられていることを特徴とする、請求項1～3のいずれかに記載のウイルス除去バッグ。

5. 該ウイルス除去膜が、平均孔径が1～100nmの多孔質膜であることを特徴とする、請求項1～4のいずれかに記載のウイルス除去バッグ。

6. 該ウイルス除去膜が、多孔質膜の表面に親水性化合物を付加させて得られる親水性多孔質膜であることを特徴とする、請求項1～5のいずれかに記載のウイルス除去バッグ。

7. 該親水性化合物の付加が、親水性モノマーのグラフト重合反応であることを特徴とする、請求項6に記載のウイルス除去バッグ。

8. 該ウイルス除去バッグが可とう性を有することを特徴とする、請求項1～7に記載のウイルス除去バッグ。

9. 第2コンパートメント(d)が、ウイルス含有懸濁液を該ウイルス除去膜に透過させることで得られる濾液の全量を収容するのに十分な容量を有していることを特徴とする、請求項1～8のいずれかに記載のウイルス除去バッグ。

10. 第1コンパートメント(c)が、スポンジ状吸着材を内包していることを特徴とする、請求項1～9のいずれかに記載のウイルス除去バッグ。

11. 第2コンパートメント(d)の容量が、100～800 cm<sup>3</sup>であることを特徴とする、請求項1～10のいずれかに記載のウイルス除去バッグ。

12. ウイルス除去能以外の機能を有する少なくとも1つの機能的バッグに無菌的且つ液密的に接続して、閉鎖系であるマルチバッグウイルス除去システムを提供する、請求項1～11のいずれかに記載のウイルス除去バッグ。

13. ウイルス含有懸濁液からウイルスを除去するための方法であって、

(1) 少なくとも1つの請求項1～12のいずれかのウイルス除去バッグを提供し；

(2) ウイルス含有懸濁液を該入口より該ウイルス除去バッグに導入し、第1コンパートメント(c)にウイルス含有懸濁液を収容し；

(3) 該ウイルス含有懸濁液を該ウイルス除去膜で濾過して、該ウイルス含有懸濁液からウイルスを除去し；

(4) ウイルス除去懸濁液である濾液を第2コンパートメント(d)に捕集し；そして

(5) 該ウイルス除去懸濁液を該出口より取り出す。



14. 工程(3)において、第1コンパートメント(c)に收容されているウイルス含有懸濁液に遠心力を加えることで、該ウイルス除去膜による該ウイルス含有懸濁液の濾過を促進することを特徴とする、請求項13に記載の方法。

15. 工程(3)において、第1コンパートメント(c)に收容されているウイルス含有懸濁液に圧力を加えることで、該ウイルス除去膜による該ウイルス含有懸濁液の濾過を促進することを特徴とする、請求項13に記載の方法。

16. 該ウイルス含有懸濁液が全血であることを特徴とする、請求項13～15のいずれかに記載の方法。

17. 該ウイルス含有懸濁液が血漿であることを特徴とする、請求項13～15のいずれかに記載の方法。

18. 該血漿が、凍結処理を施されたことのない血漿であることを特徴とする、請求項17に記載の方法。

19. 該血漿が、白血球除去血漿であることを特徴とする、請求項17又は18に記載の方法。

20. 工程(4)において、ウイルス含有懸濁液を濾過して

得られる濾液の全量を第 2 コンパートメント (d) に捕集した後に、工程 (5) を実施することを特徴とする、請求項 13 ~ 19 のいずれかに記載のウイルス除去方法。

21. ウイルス除去血漿を得るための方法であって、

(1) 血漿と血球を包含し、ウイルスを含有する疑いのある全血を採取し、全血から血漿を分離採取するための血漿採取手段(i)、

少なくとも 1 つの請求項 1 ~ 11 のいずれかのウイルス除去バッグ(ii)、及び

ウイルスを除去した血漿を回収するための血漿回収手段(iii)を包含し、該血漿採取手段(i)は該ウイルス除去バッグ(ii)に無菌的且つ液密的に接続し、該ウイルス除去バッグ(ii)は該血漿回収手段(iii)に無菌的且つ液密的に接続する、閉鎖系であるウイルス除去システムを提供し；

(2) 該血漿採取手段(i)に献血者から全血を採取し；

(3) 採取した全血から遠心分離によって血漿を分離し；

(4) 分離した血漿を、該血漿採取手段(i)から少なくとも 1 つのウイルス除去バッグ(ii)に導入し、該ウイルス除去バッグ(ii)の第 1 コンパートメント(c)に分離血漿を収容し；

(5) 該分離血漿を該ウイルス除去バッグ(ii)のウイルス除去膜で濾過して、該分離血漿からウイルスを除去し；

(6) ウイルス除去血漿である濾液を該ウイルス除去バッ

グ(ii)の第2コンパートメント(d)に捕集し；そして

(7) ウイルス除去血漿を該ウイルス除去バッグ(ii)より  
取出し、該血漿回収手段(iii)に回収する  
ことを包含する方法。

22. 工程(6)において、該血漿を濾過して得られる濾液  
の全量を該ウイルス除去バッグ(ii)の第2コンパートメント  
(d)に捕集した後に、工程(7)を実施することを特徴と  
する、請求項21に記載のウイルス除去方法。

23. 請求項21または22の方法で得られたヒトまたは動  
物の血漿。

Fig. 1

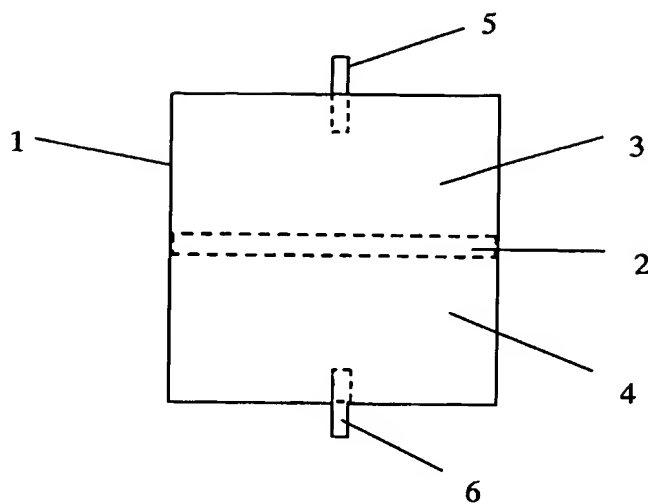


Fig. 2(a)

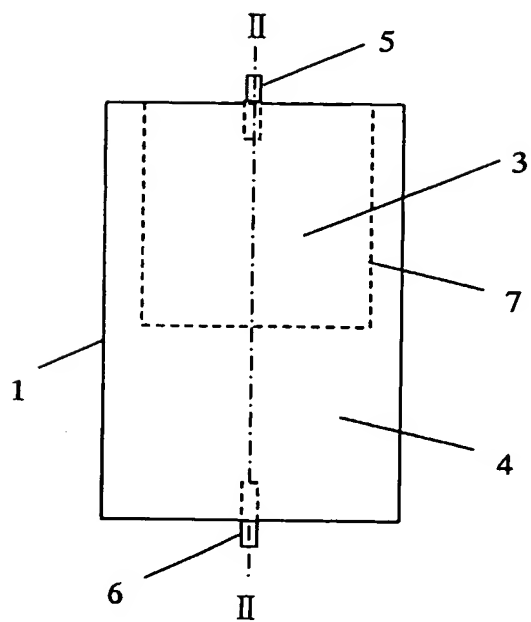


Fig. 2(b)

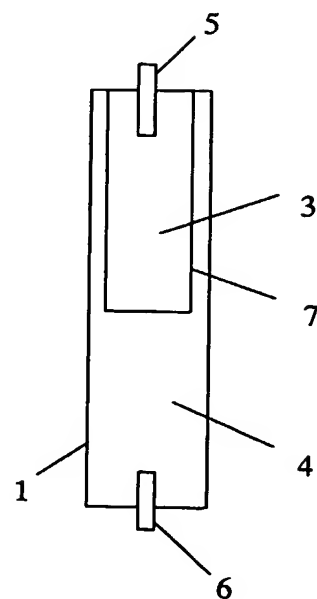


Fig. 3

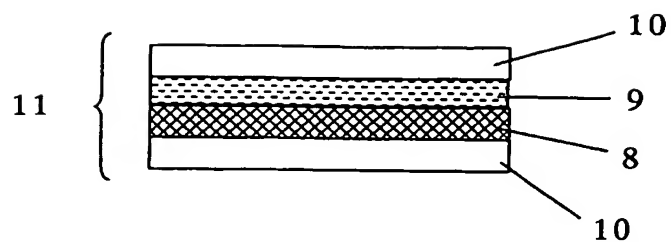


Fig. 4

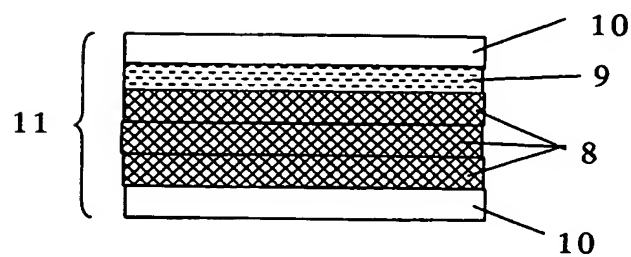


Fig. 5

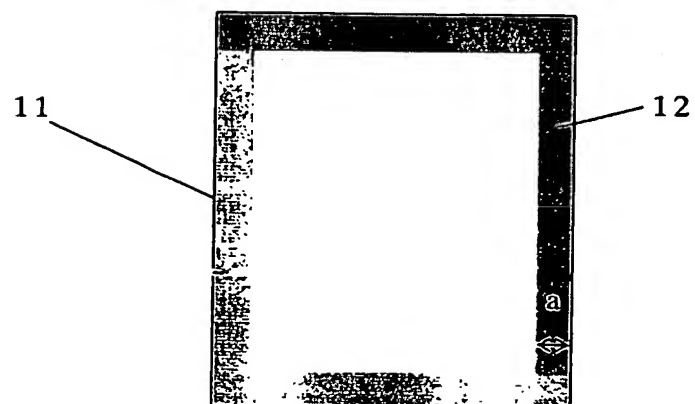


Fig. 6(a)

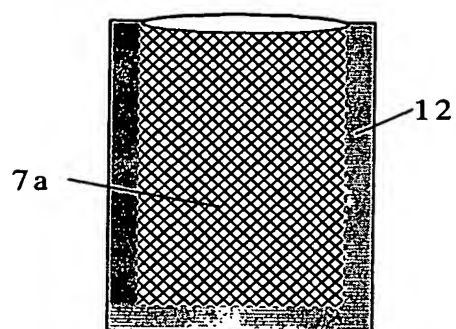


Fig. 6(b)

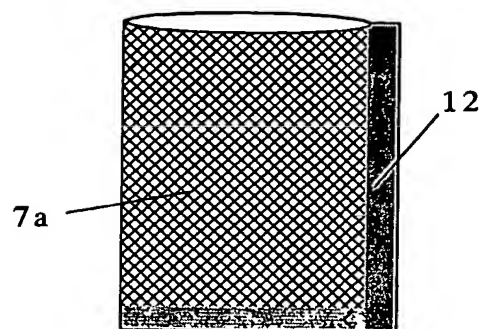


Fig. 6(c)

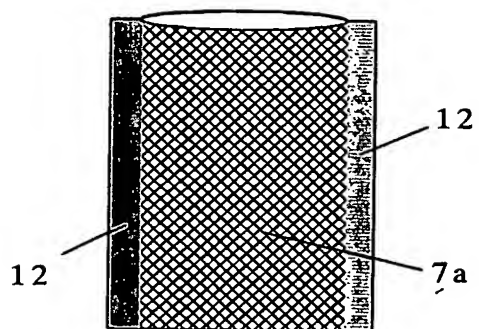


Fig. 6(d)

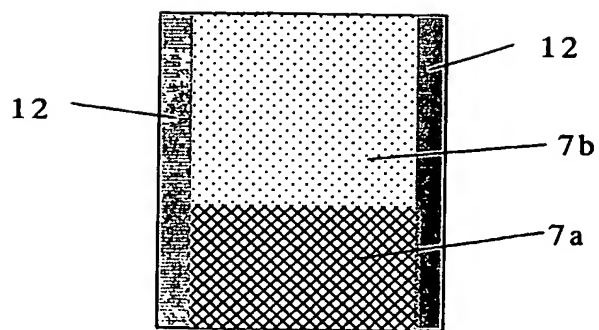


Fig. 7(a)

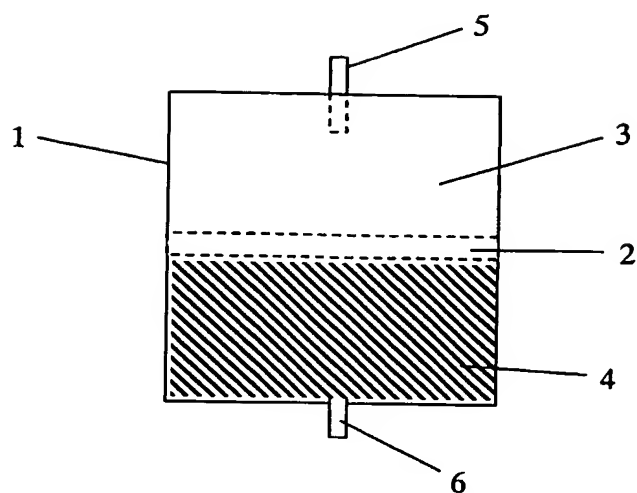


Fig. 7(b)

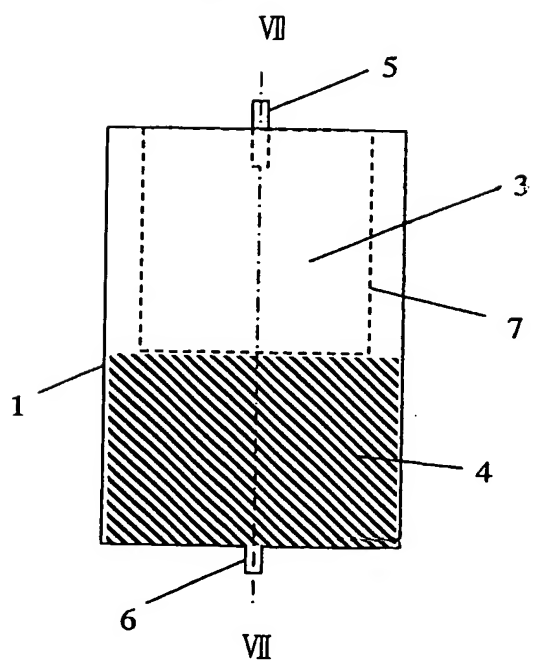


Fig. 7(c)

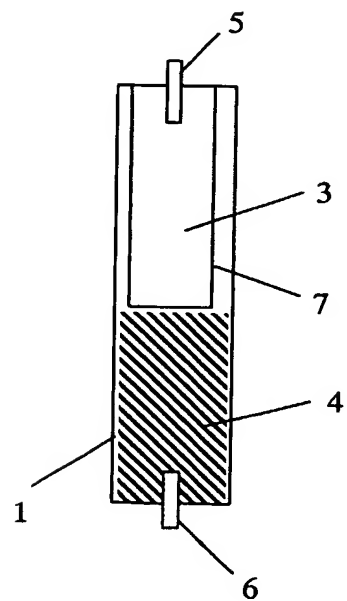


Fig. 8(a)

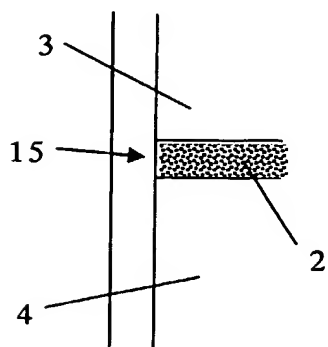


Fig. 8(b)

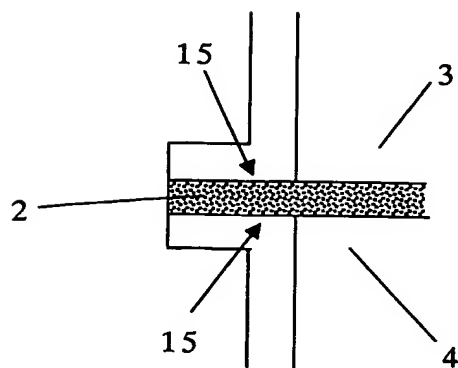


Fig. 9(a)

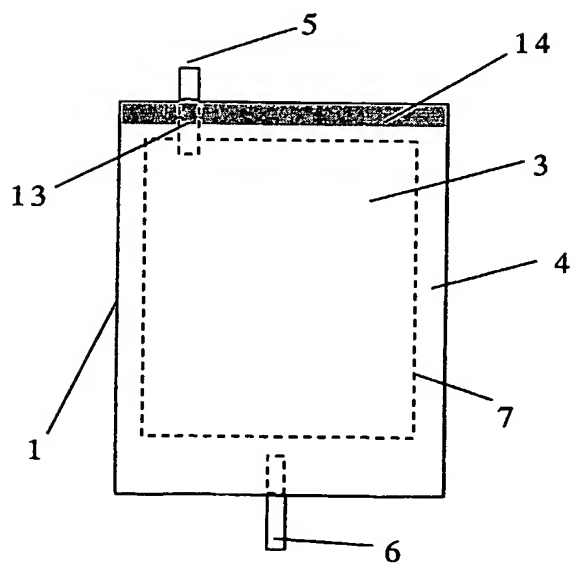


Fig. 9(b)

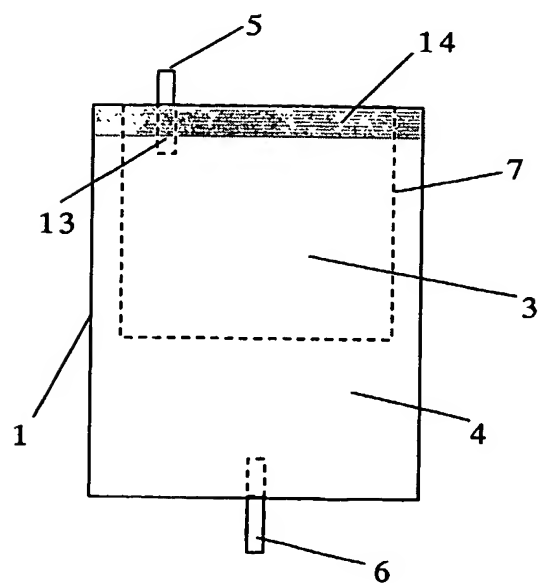




Fig. 10(a)

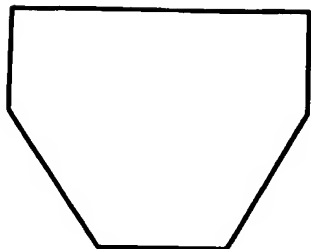


Fig. 10(b)

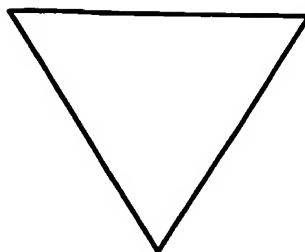


Fig. 10(c)

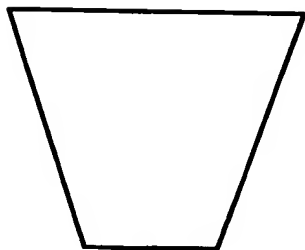


Fig. 10(d)

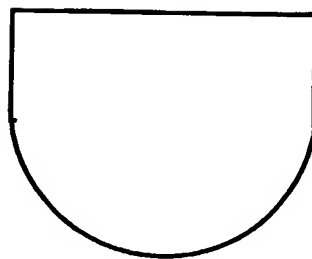


Fig. 10(e)

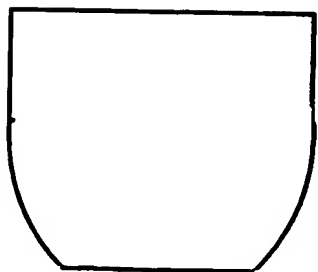


Fig. 10(f)

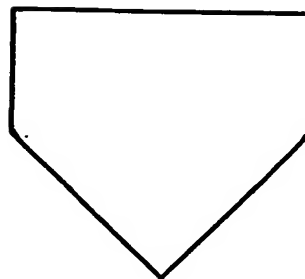


Fig. 11(a)

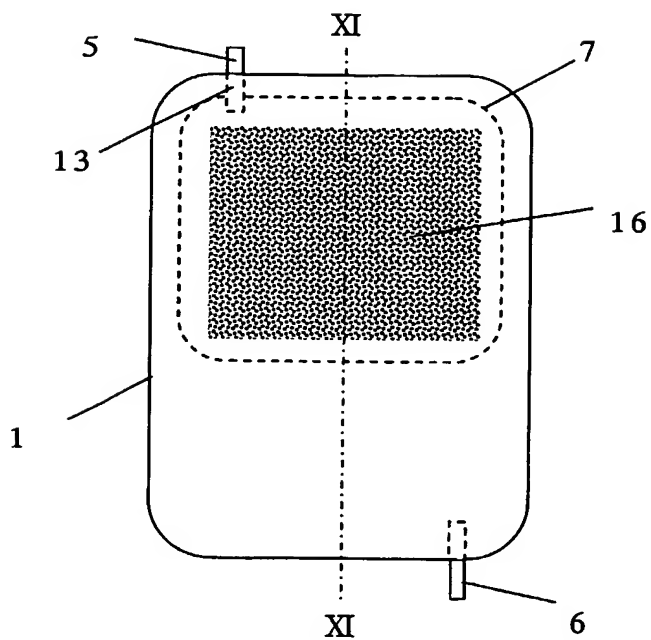


Fig. 11(b)

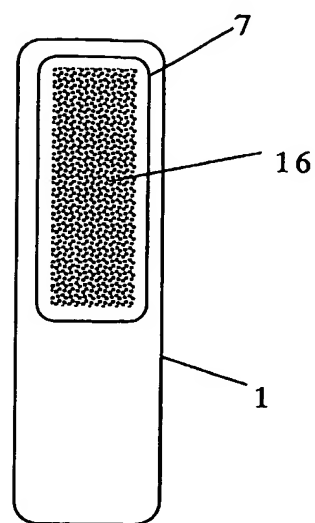


Fig. 12(a)

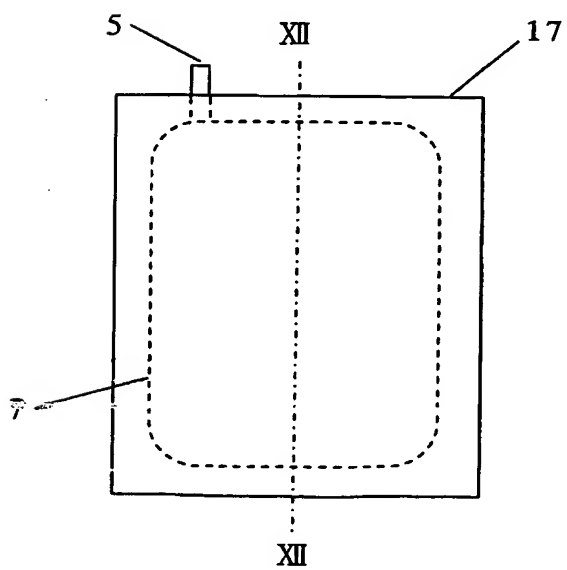


Fig. 12(b)

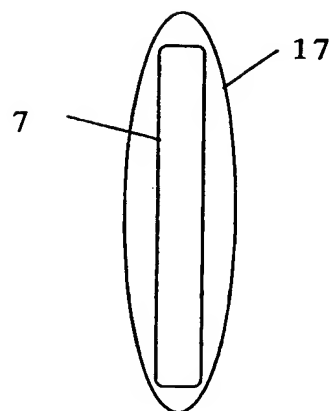


Fig. 13

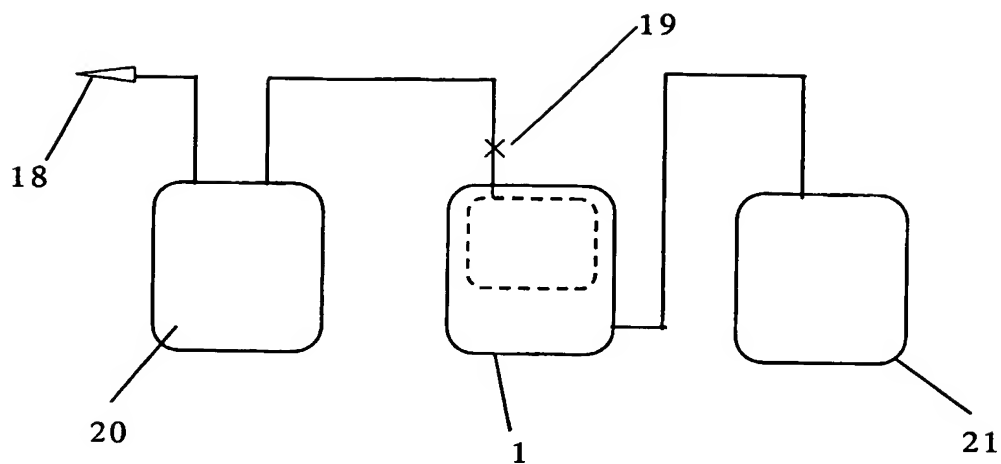


Fig. 14

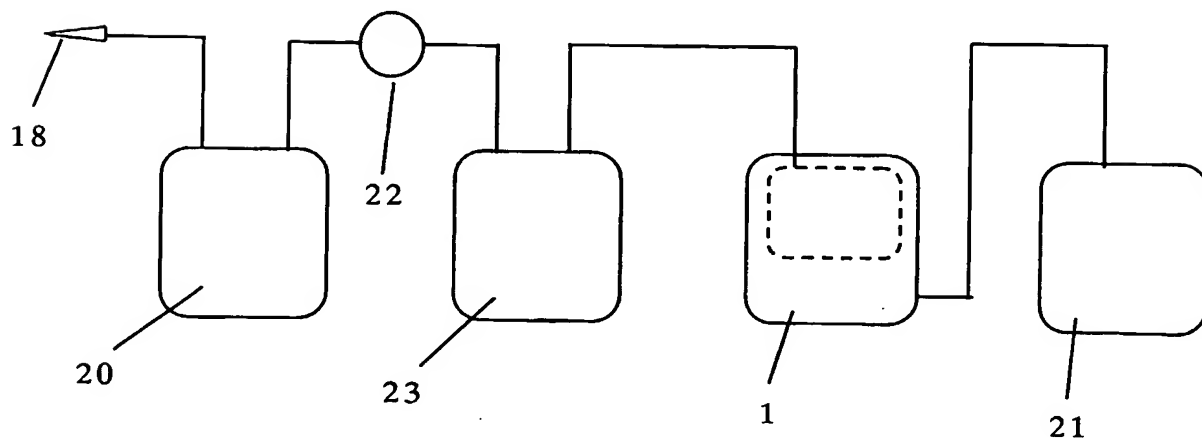


Fig. 15

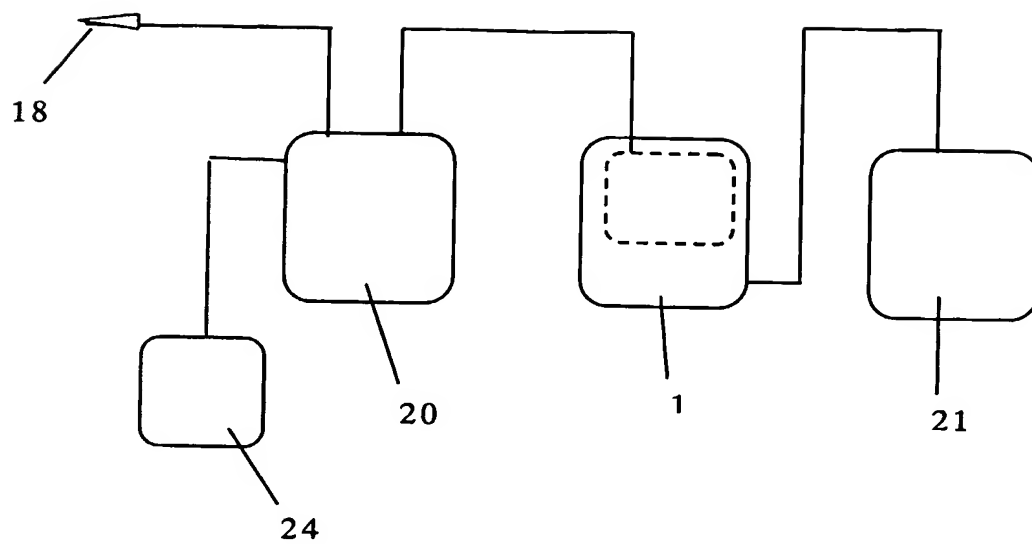


Fig. 16

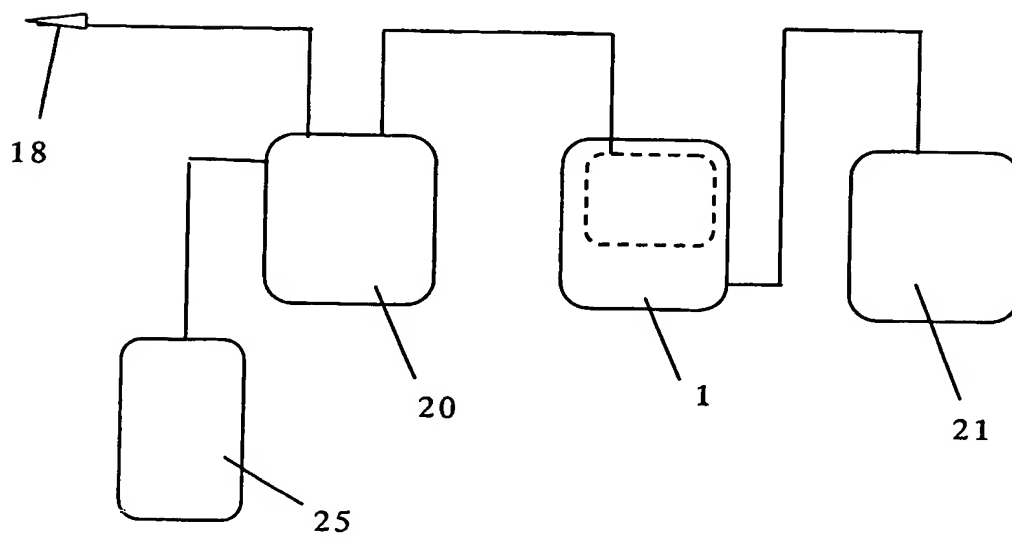


Fig. 17

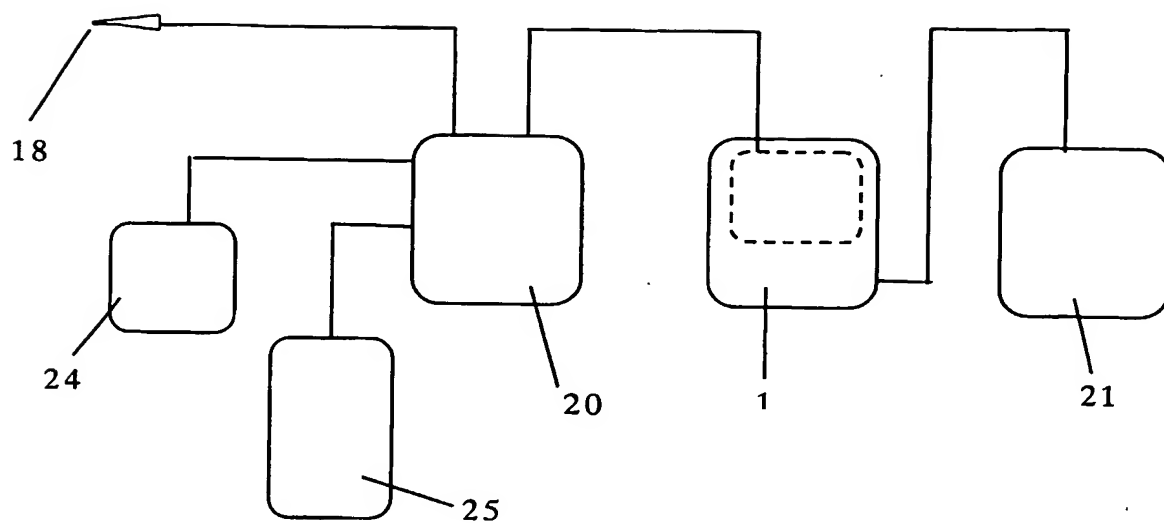


Fig. 18

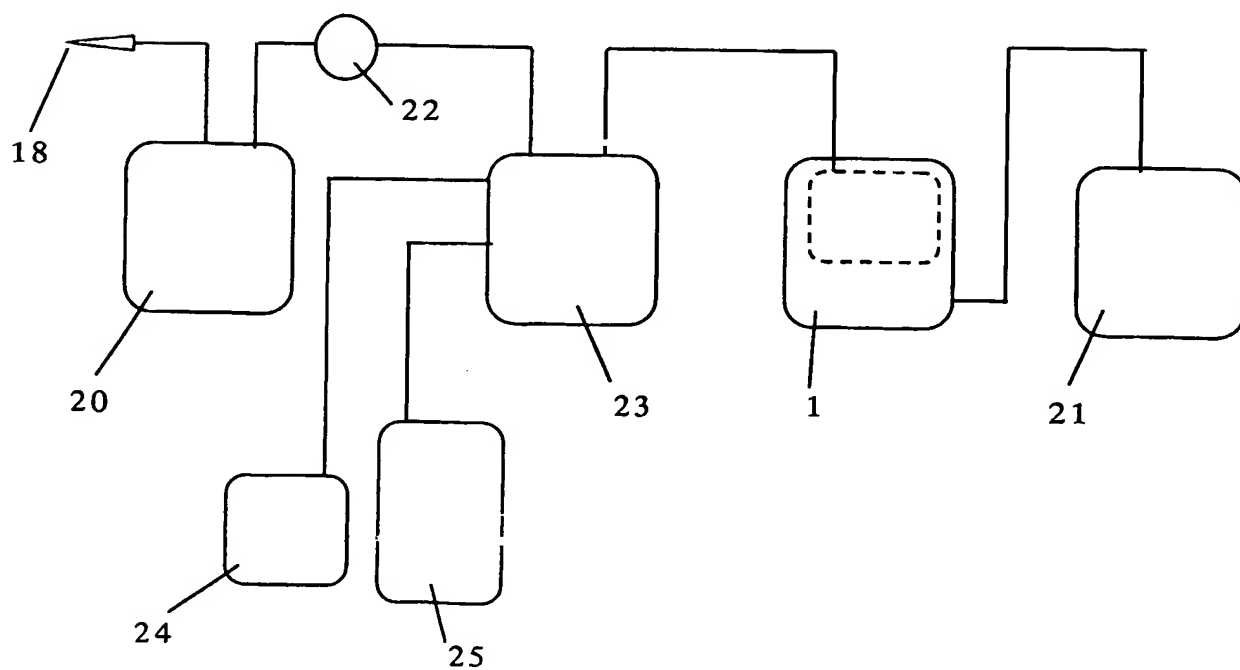


Fig. 19

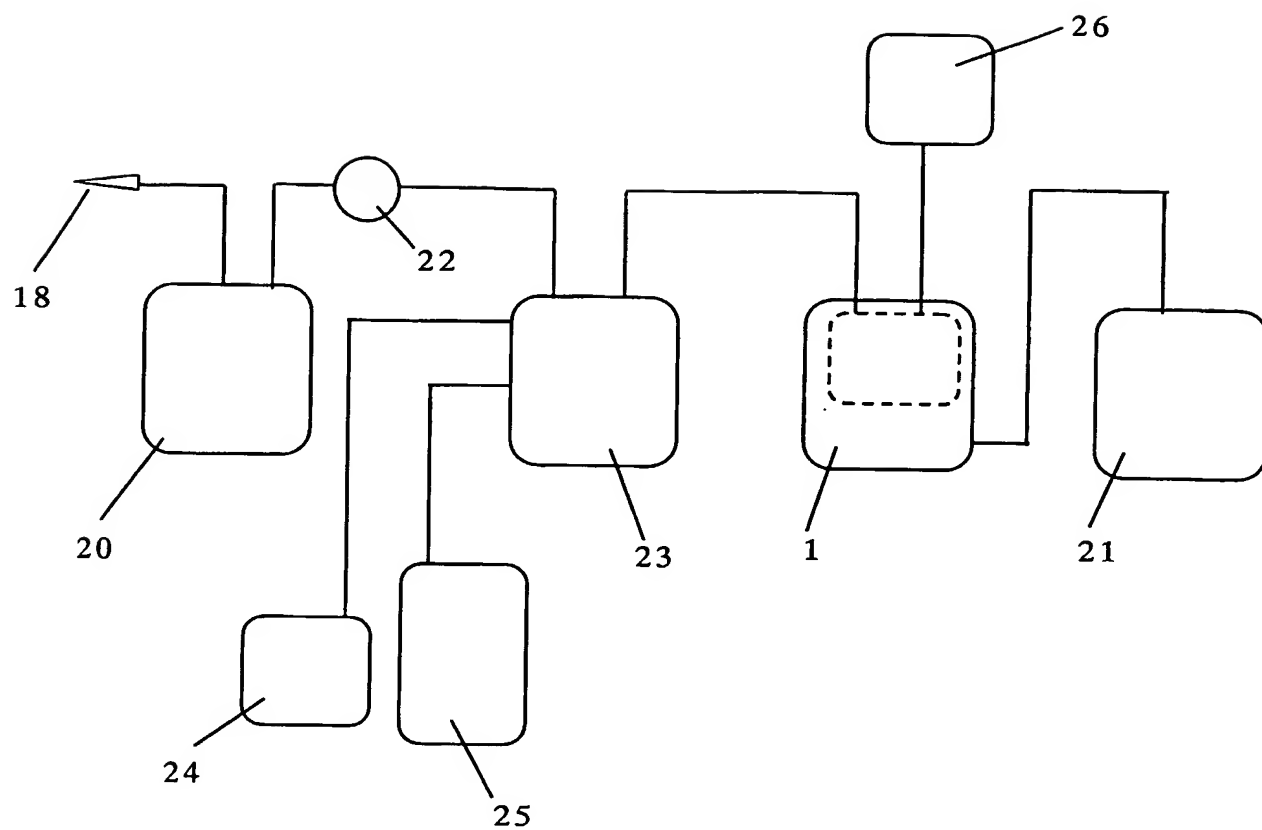


Fig. 20

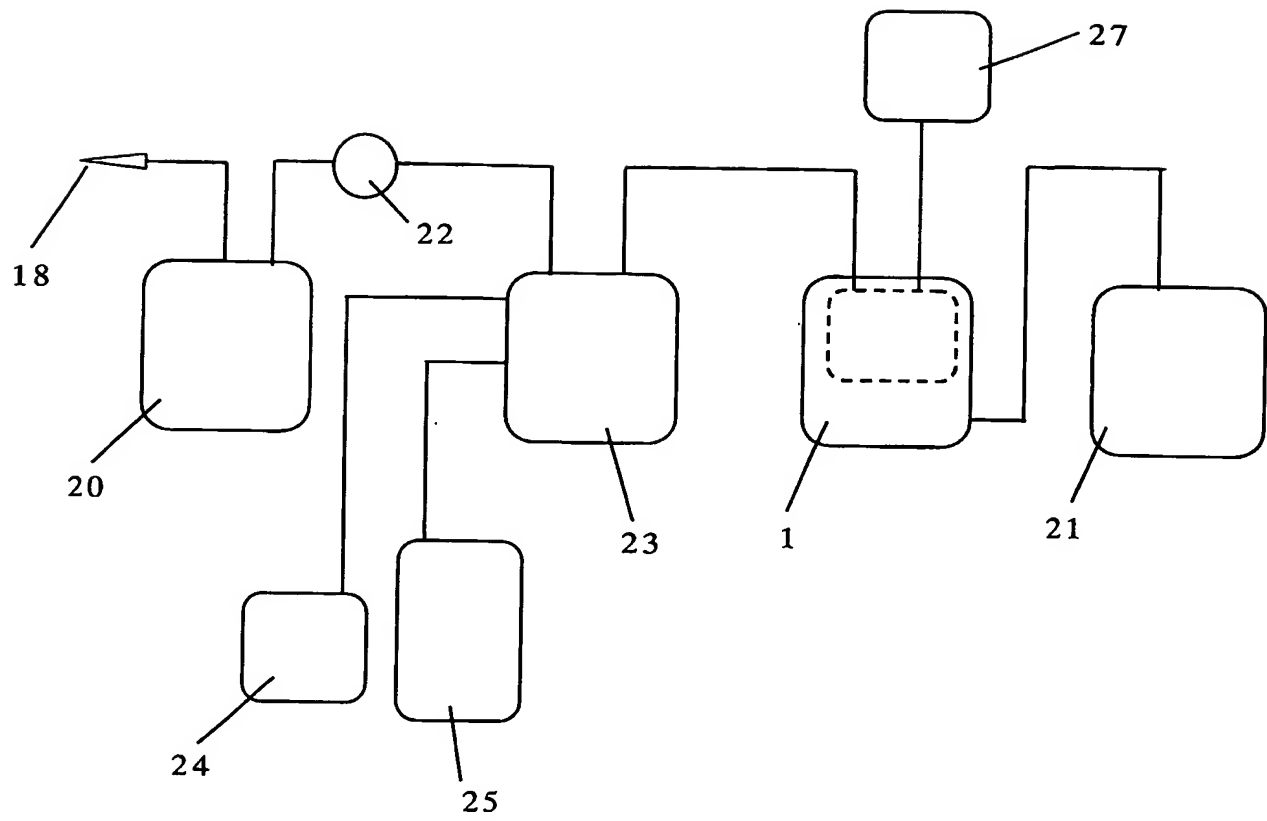


Fig. 21

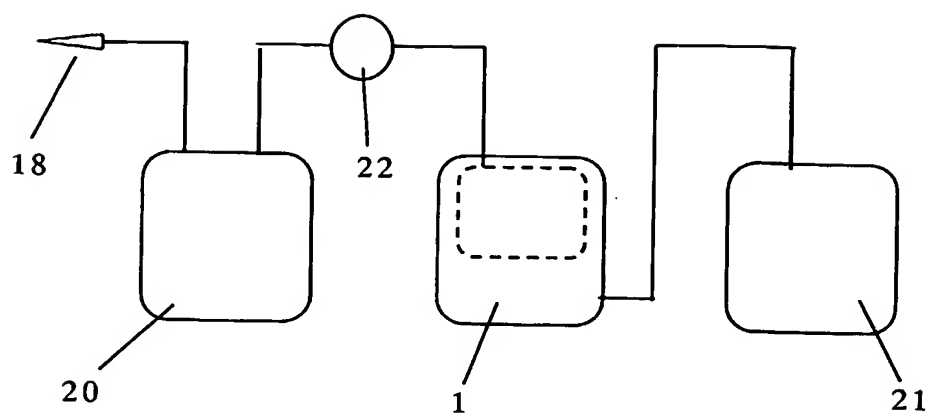


Fig. 22

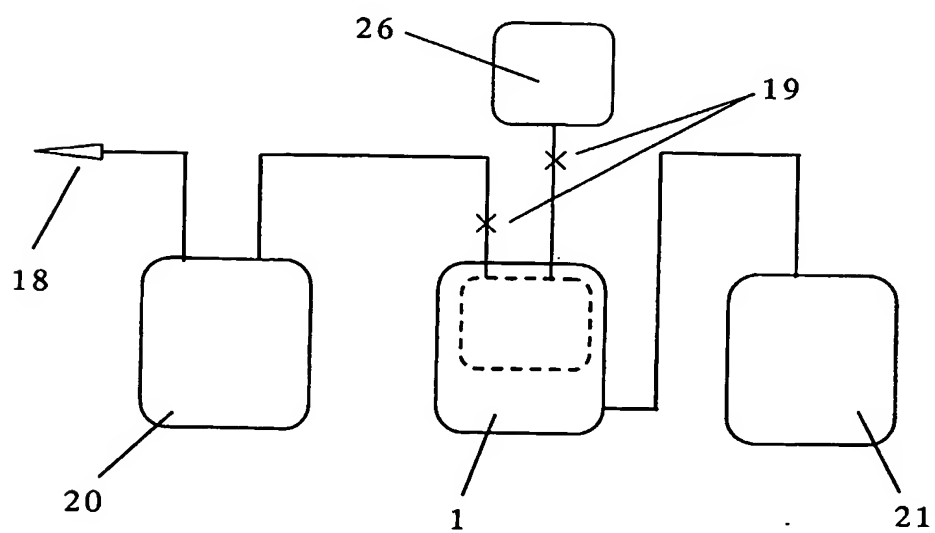




Fig. 23

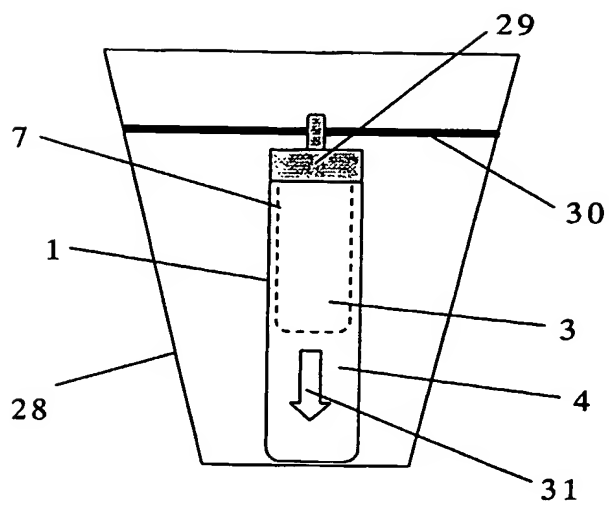


Fig. 24(a)

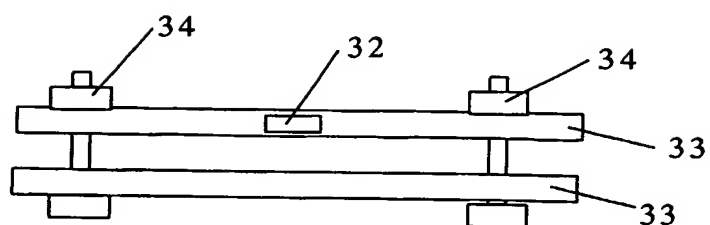


Fig. 24(b)

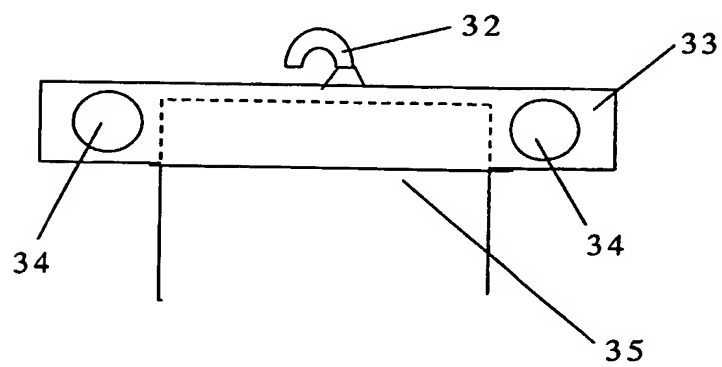


Fig. 25(a)

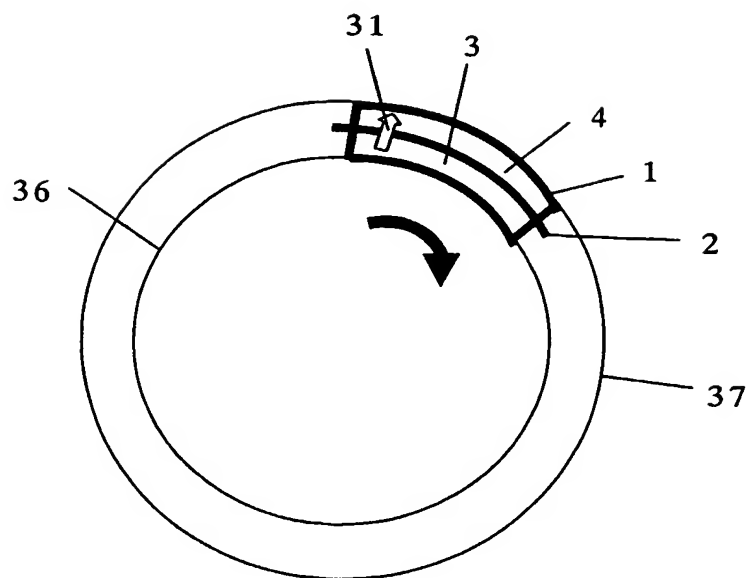


Fig. 25(b)

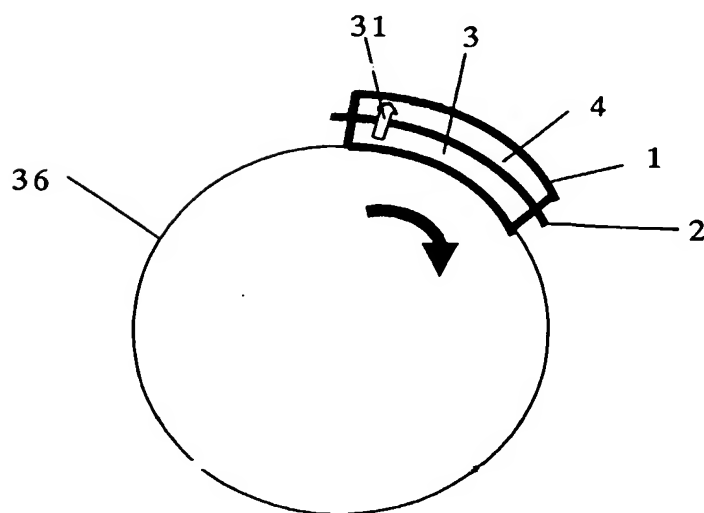


Fig. 25(c)

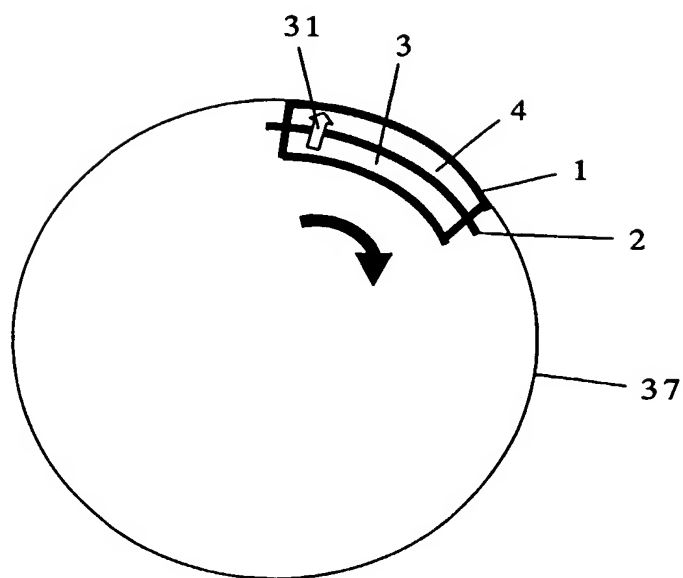


Fig. 25(d)

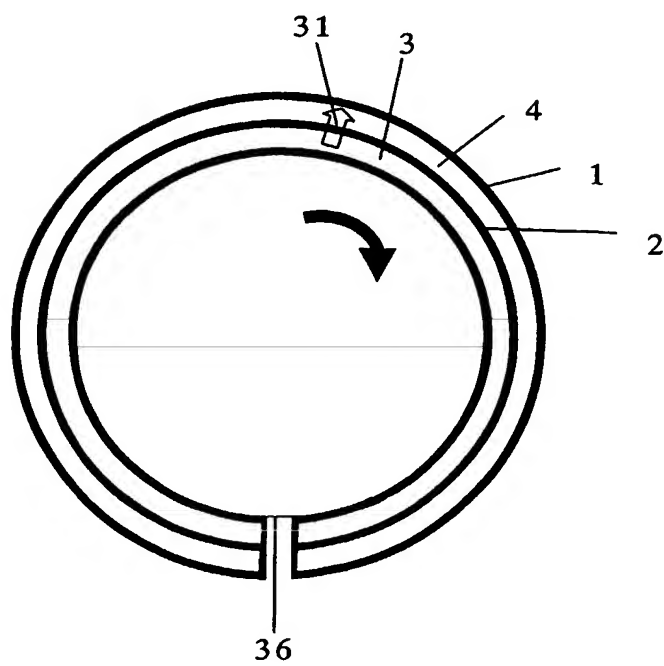


Fig. 26

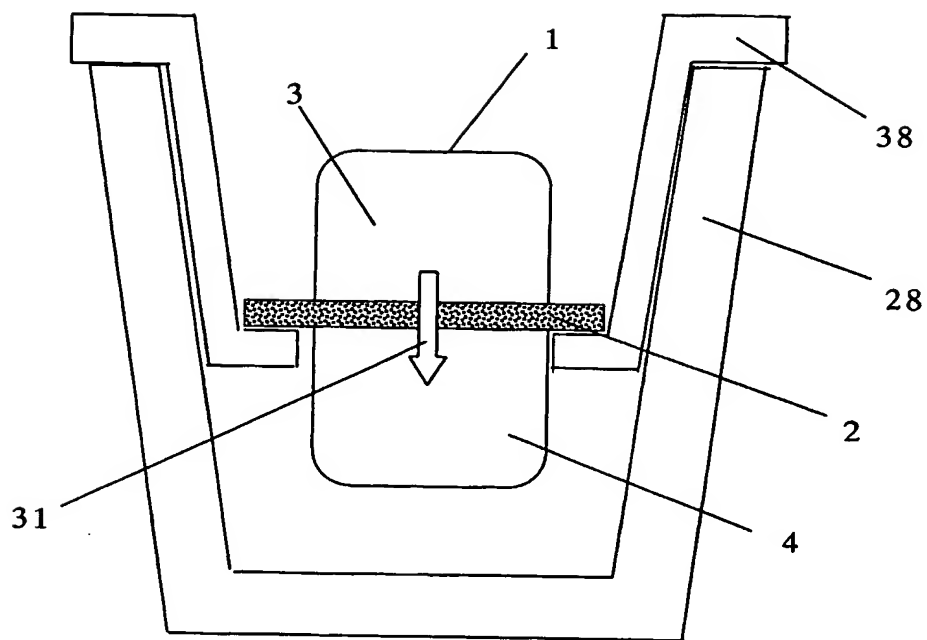


Fig. 27

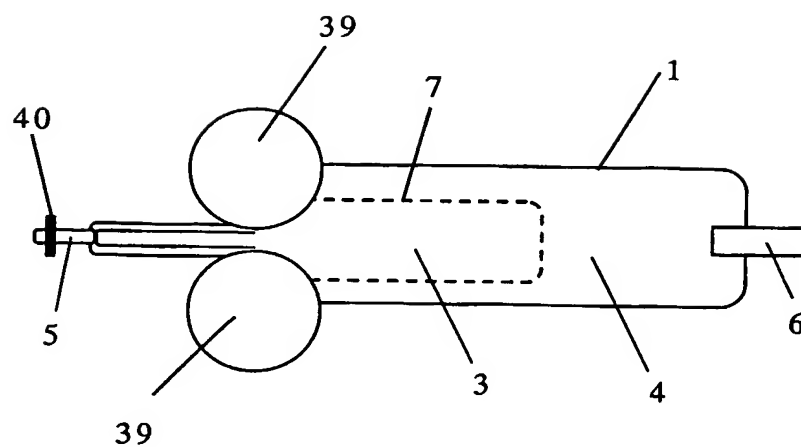


Fig. 28

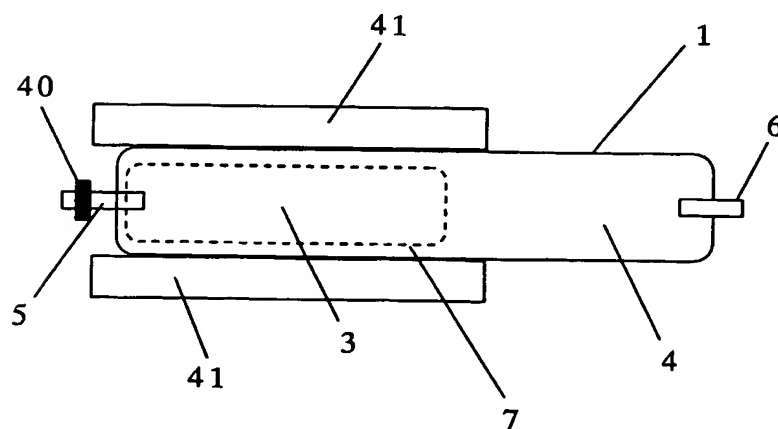


Fig. 29

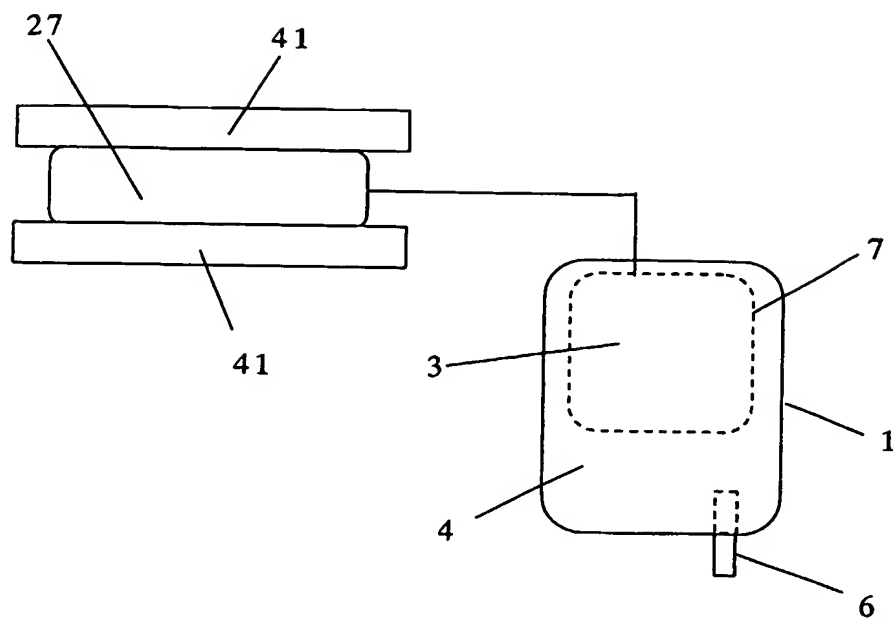


Fig. 30

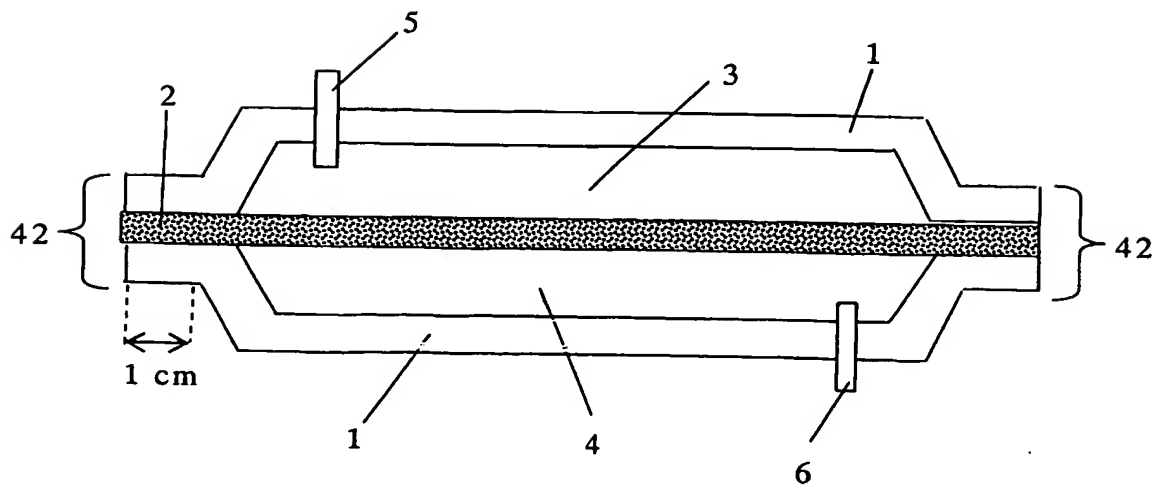


Fig. 31

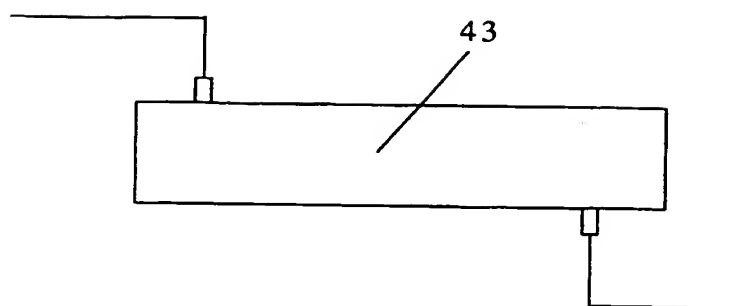
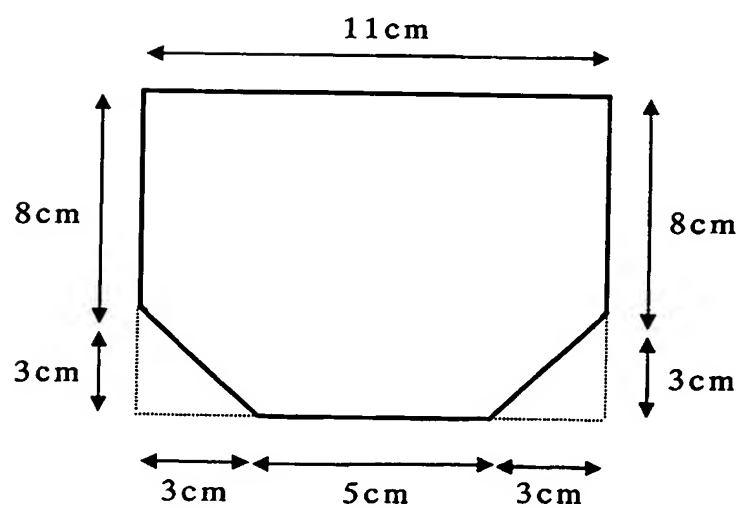


Fig. 32





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15974

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61J1/05

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61J1/05-1/22, B01D39/00-39/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-267421 A (Terumo Corp.), 05 October, 1999 (05.10.99), Full text; all drawings (Family: none)	1-23
A	WO 01/28597 A1 (MACO PHARMA.), 26 April, 2001 (26.04.01), Full text; all drawings & EP 1093823 A1 & JP 2003-512093 A	1-23
A	JP 3-146067 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 21 June, 1991 (21.06.91), Full text; all drawings (Family: none)	1-23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* "A" "E" "L" "O" "P"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance earlier document but published on or after the international filing date document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" "X" "Y" "&"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art document member of the same patent family
--------------------------------------	---	--------------------------	--

Date of the actual completion of the international search  
12 March, 2004 (12.03.04)

Date of mailing of the international search report  
30 March, 2004 (30.03.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15974

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5100564 A (Pall Corp.), 31 March, 1992 (31.03.92), Full text; all drawings & WO 92/07656 A & EP 556303 A & JP 2570906 B2	1-23

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15974

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13 to 22

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 13 to 22 are relevant to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61J1/05

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61J1/05-1/22, B01D39/00-39/20

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2004年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2004年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 11-267421 A (テルモ株式会社) 1999. 10. 05, 全文、全図 (ファミリーなし)	1-23
A	WO 01/28597 A1 (MACO PHARMA) 2001. 04. 26, 全文、全図 & EP 1093823 A1 & JP 2003-512093 A	1-23
A	JP 3-146067 A (旭化成工業株式会社) 1991. 06. 21, 全文、全図 (ファミリーなし)	1-23

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 03. 2004

国際調査報告の発送日

30. 3. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本特許庁 (ISA/JP)  
 郵便番号 100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)  
 門前 浩一

3E 8723

電話番号 03-3581-1101 内線 6395



## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 13-22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
人の身体の手術又は治療による処置及び診断方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。